

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2005年9月29日 (29.09.2005)

PCT

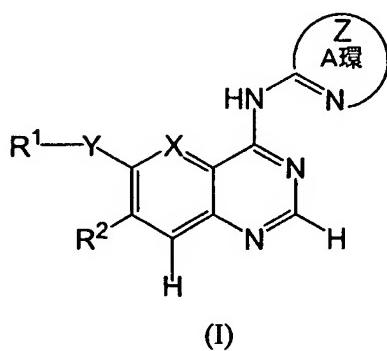
(10)国際公開番号
WO 2005/090332 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 401/14, A61K 31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P 3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D 403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005991
- (22) 国際出願日: 2005年3月23日 (23.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-085808 2004年3月23日 (23.03.2004) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 三ツ谷 守弘 (MITSUYA, Morihiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- ば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 番場 誠 (BAMBA, Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 康裕 (SASAKI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荒川 佳介 (ARAKAWA, Keisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

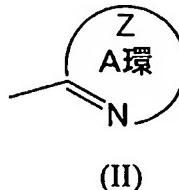
/統葉有/

(54) Title: SUBSTITUTED QUINAZOLINE OR PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(54)発明の名称: 置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体



(57) Abstract: A compound having the activity of glucokinase activation and being useful for the prevention or treatment of diabetes, etc., represented by the formula: (I) [wherein X is a nitrogen atom, etc.; Y is an oxygen atom, etc.; R¹ is an optionally substituted 5 to 6-membered heteroaryl group, etc.; R² is a hydrogen atom or a fluorine atom; and the ring A is an optionally substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl group of the formula: (II)], or a pharmacologically acceptable salt thereof.



Z...RING A

WO 2005/090332 A1

/統葉有/



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

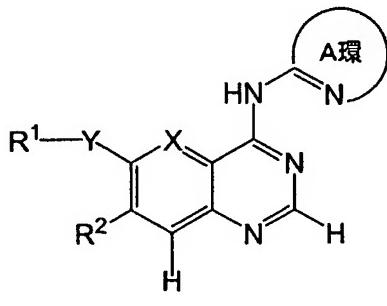
添付公開書類:
— 國際調査報告書

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の予防又は治療に有用である式(I)



(I)

[式中、Xは窒素原子等を示し、Yは酸素原子等を示し、R¹は置換基を有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基等を示し、R²は水素原子又はフッ素原子を示し、A環は、式(II)



(II)

で表される置換基を有していてもよい単環又は双環のヘテロアリール基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

明細書

置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体

技術分野

本発明は置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体に関する。

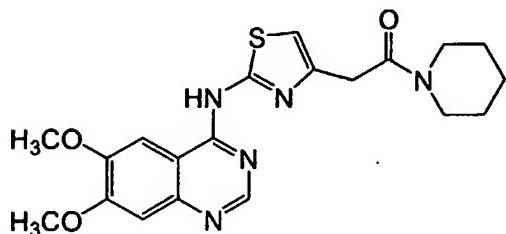
5 背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphate transferase, EC 2.7.1.1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ IV) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6磷酸への反応を触媒する。

10 グルコキナーゼは、主に肝臓と脾臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と脾臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末端15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以外の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III, I') は、1 mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8 mMと生理的な血糖値に近い。

従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

本発明に係る化合物と構造上関連する化合物としては、例えば、式 (A)



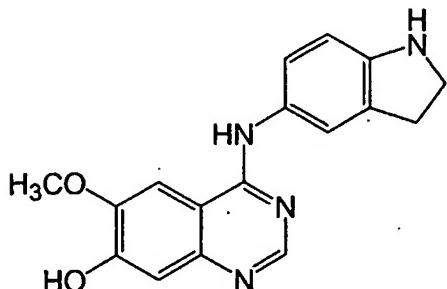
(A)

20 で表される化合物が記載されている (例えば、特表2004-501914号公報参照)。

しかし、上記式 (A) で表される化合物は、キナゾリン骨格の7位にメトキシ基を有しているのに対して、本発明に係る化合物は、水素原子又はフッ素原子で

ある点において異なる。また、キナゾリン骨格の 7 位が水素又はフッ素原子である場合の化合物については、具体的な記載はない。

また、キナゾリン骨格を有し、かつ、対象疾患として糖尿病の記載のある化合物としては、例えば、式 (B)



5

(B)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2002-536414 号公報等参照）。上記式 (B) で表される化合物は、キナゾリン骨格を有し、キナゾリン環の 6 位にメトキシ基を有する点において、本発明に係る化合物と共通する。しかしながら、式 (B) で表される化合物は、キナゾリン環の 7 位にヒドロキシ基を有しており、かつ、キナゾリン環の 4 位に結合したアミノ基に結合している基が、本発明に係る化合物とは異なる。

10 10 本発明に係る化合物とは異なる。

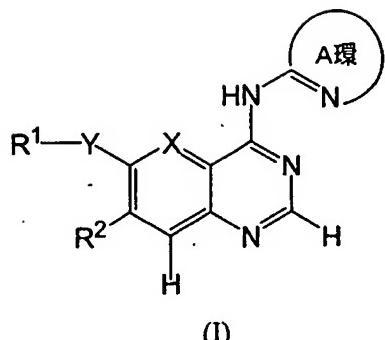
発明の開示

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質を提供することを目的とする。

15 本発明者らは、特定の置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記 (a) ~ (i) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(a) 式 (I)



- [式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は以下の（1）、（2）、（3）、（4）、（5）及び（6）から任意に選択される一の基又は原子を示し（ただし、R¹が以下の（1）乃至（5）の場合には、
5 R¹は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）、
（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、
10 （2）アリール基、
（3）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、
（4）炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N—アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又
15 は2有していてもよい）、
（5）直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び
（6）水素原子
R²は水素原子又はフッ素原子を示し、
A環は、式（II）



20 で表される単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、置換基

群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3有していてよい)を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 置換基群 α ：低級アルキル基(該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてよい)、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてよい)、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキソ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはージー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてよい5乃至6員のヘテロアリール基
- 置換基群 β ：低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてよい)、アミノアルキル基(該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてよい)、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基
- (b) R^1 が、以下の(1)、(2)、(3)及び(4)から任意に選択される一の基(ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてよい)である前記(a)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成してもよい)、
- (2) アリール基、
- (3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）

5 (c) R¹が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該R¹は前記置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である前記(a)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は

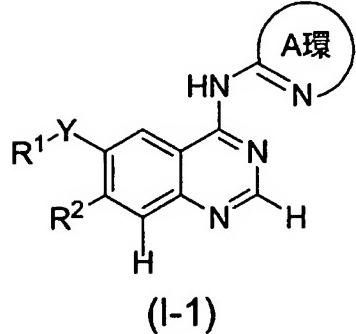
10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び

(2) アリール基

(d) A環が、置換基群βから選択される置換基を同一又は異なって、1若しく3は有していてもよい、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である前記(c)記載の化合物又はその薬学

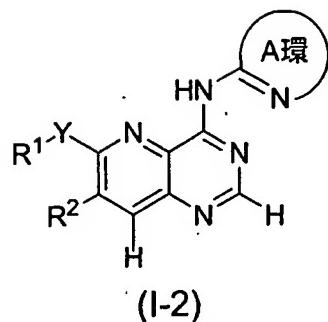
15 的に許容される塩。

(e) 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ]である前記(c)又は(d)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(f) 式(I)が式(I-2)



[式中、各記号は前記に同じ] である前記 (c) 又は (d) のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(g) Yが酸素原子である前記 (e) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 (h) Yが硫黄原子である前記 (f) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(i) 式 (I) で表される化合物が、[6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、

10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イルーアミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルーアミン、

(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イルーアミン、

15 [6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルーアミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、

20 (6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、

[6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、

- [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
- 5 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
- 10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4, 5-b]ピラジン-2-イルーアミン、
- 15 15 ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イルーアミン、
- 25 (5-メチル-ピラジン-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イルーアミン、
(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2,

- 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
5 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリ
ジン-2-イル-アミン、
[6-(2-ヒドロキシ-1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル]
-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-
10 b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-イソキサゾール-3-イル-アミン、
15 [6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-(5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-(5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
20 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン、
(6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾ
-ル-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
25 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-
アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-アミン、
(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イルーアミン
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
10 6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
(6-エチルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
15 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
20 (5-メチルピラジン-2-イル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
25 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
6-(1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルーアミン、
6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ

- ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-
5 イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
[6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジ
ン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ
10 ルーアミン、
[6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イルーアミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
15 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジア
ゾール-5-イルーアミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) -アミン、
20 [6- (3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾー
ル-5-イルーアミン、
[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
25 3-イル) -アミン、
[6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (3-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-

- d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン、
[6- (3-シアノ-ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 5 アミン、
[6- (3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン、
6- (1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル) -N- (1-メチ 10 ル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
6- [(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
15 N-ピラジン-2-イル-6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
N-イソオキサゾール-3-イル-6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
6- { [6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ 20 ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] アミノ} ニコチノニトリル、
(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6- (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル-アミン、
(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6- (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル-アミン、
25 6- (メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (ピラジン-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-

- 2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6- (3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
5 ン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾ
ル-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
[6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
10 [6- (シクロヘンチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (2-フルオロフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チ
15 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
20 [6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (ピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5,
4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
25 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-
イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、

- [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
5 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
10 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
15 [6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
20 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルーアミン、
25 [6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
3-フルオロ-2-({4- [(ピラジン-2-イル)アミノ]} キナゾリン-6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、

- [6-(ブチルラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2,4-ジフルオロー-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 5 [6-(2-フルオロー-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 3-フルオロー-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、
 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 15 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
 20 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[2-フルオロー-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 25 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、

- N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イ
ルオキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 5 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル
オキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- 4H- [1, 2,
 10 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジ
ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-
メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
 20 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イルーアミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
 6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メ
チル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 25 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
オン、

- 6 - [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 5 6 - [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2,
- 10 10] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
- 15 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イルーアミン、
 3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2,
- 20 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
 6 - [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
- 25 6 - [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- 1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-

1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [2-([4-[((1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
 リン-6-イル} オキシ)-3-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6-[2-フルオロー-6-(メチルスルホニル) フェノキシ]-N-ピリダジ
 5 ン-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 N-(5-クロロピラジン-2-イル)-6-[2-フルオロー-6-(メチルス
 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イルーアミン、
 [3, 5-ジフルオロー-4-([4-[((1-メチル-1 H-ピラゾール-3-
 イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 10 3-フルオロー-2-([4-[((1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 6-[4-メチル-2-(メチルスルホニル) フェノキシ]-N-(1-メチ
 ル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-メチルピラゾール-3-
 15 イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 1-[3-メチル-2-([4-[((1-メチルピラゾール-3-イル) アミ
 ノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
 6-[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル) フェノキシ]-N-
 (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 20 3-メチル-2-([4-[((1-メチルピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 シクロプロピル[3-フルオロー-2-([4-[((1-メチルピラゾール-
 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノン、
 6-[2-フルオロー-6-(メトキシメチル) フェノキシ]-N-(1-メチ
 25 ルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [6-(5-クロロー-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-
 4-イル]-((1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
 ((1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

- 6 - [2-メチル-6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、
 6 - [2 - (フルオロメチル) -6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] -N -
 (1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、又は
 5 [6 - (2-フルオロ-6 - (メタンスルホニアミド) フェノキシ) -キナゾリ
 ン-4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン
 である前記 (a) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

上記 (a) ~ (i) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有する。すなわち、本発明は、(a) ~ (i) に記載の化合物又 10 はその薬学的に許容される塩からなるグルコキナーゼ活性化剤を提供する。

10 年ほど前から、グルコキナーゼは胰臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、ガーフィンケル (G a r f i n k e l D) ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベタ セルズ (Computer modeling identifies glucose kinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー (American Journal Physiology)、第 247 卷 (3 Pt 2) 1984 年、p 527-536、等参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、グルペ (G r u p e A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイアメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ 20 イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第 83 卷、1995 年、p 69-78、等参 25 考)。

照)が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる(例えば、フェレ(Ferre T)ら著、「コレクション ディアベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ(Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230等参照)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なる
5 がいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。
10 このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MDY2 (maternity-onset diabetes of the young)と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている(例えば、ビオンネット(Vionnet N)ら著、「ノンセンスミューテーション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コージィーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンドント ディアベテス メリタス(Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)」、ネイチャー ジェネティクス(Nature Genetics)、第356巻、
15 20 25 1992年、p721-722

参考)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人々は低血糖症状を示す(例えば、グレイサー(Glaeser B)ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテーション(Familial hyperinsulinaemia caused by activating mutations in the glucokinase gene)」、

initial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニューイングランド ジャーナル メディスン (New England Journal of Medicine)、第338巻、1998年、p 226-230、等参考照)。

これらの知見は、グルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方、多くのⅠ型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、本発明に係る(a)～(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、Ⅰ型糖尿病患者の治療及び／又は予防剤として有用であると考えられる。

また、近年膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (Ventromedial hypothalamus, 以下「VMH」と略す) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化 (5-20 mM) に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。

これらの知見は、肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化作用を有する物質には血糖是正効果のみならず、多くのⅠ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性があり、本発明に係る化合物は、Ⅰ型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったⅠ型糖尿病についても有用であると考えられる。

従って、本発明に係る(a)～(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容さ

れる塩は、肥満の治療及び／又は予防に有用であると考えられる。

以上より、本発明に係る (a) ~ (i) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、かかる糖尿病の合併症としては、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症又は糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

10 発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物について説明する。

「アリール基」とは、炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられ、例えば、フェニル基又はナフチル基等が挙げられる。

15 「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

20 「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

「低級アルケニル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐の低級アルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、

1-ペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1,2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」と、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の一つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基中の水素原子の一つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボ

ニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシリ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

5 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

10 「シクロアルキルスルホニル基」とは、前記シクロアルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

15 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

20 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

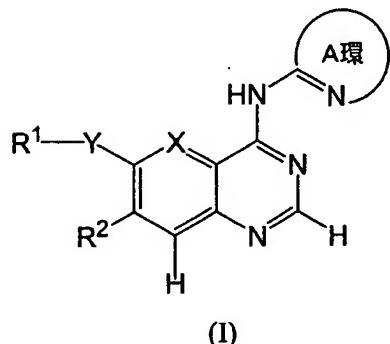
25 「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

30 「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」としては、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル

基、2-アミノエチル基等が挙げられる。

次に本発明に係る式（I）で表される化合物について更に具体的に開示するために、式（I）



5 [式中、各記号は前記に同じ] で用いられる記号について説明する。

R¹は、以下の（1）、（2）、（3）、（4）、（5）及び（6）から任意に選択される一の基又は原子を示す。

（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

（3）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

（4）炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合15 を1又は2有していてもよい）、

（5）直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基

及び

（6）水素原子

20 R¹が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基」とは、具体的には、例えば、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基又はピラゾリル基等が挙

げられ、これらのうち、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基が好ましく、トリアゾリル基がより好ましい。

また、該ヘテロアリール基は、同一若しくは異なるヘテロアリール基又はアリール基と縮合した9乃至10員の双環のヘテロアリール基を形成していてもよい。

5 該9乃至10員の双環のヘテロアリール基としては、例えば、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、キノリル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾピリジニル基等が挙げられる。

10 R¹が示す「アリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

R¹が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

15 R¹が示す「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の炭素数3乃至7シクロアルキル基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子は除く)の1又は2が酸素原子、窒素原子、N—アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい。

20 該R¹としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N—アセチルピペリジニル基、3, 4—ジヒドロ—ピリダジニル基等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、N—アセチルピペリジニル基又は3, 4—ジヒドロ—ピリダジニル基等が好ましい。

25 R¹が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基」としては、例えば、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

R¹としては、上記(1)乃至(6)のうち、(1)窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6

員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成してもよい）、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は

5 (4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）

が好ましく、(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択される
10 ヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）又は
(2) アリール基がより好ましい。

また、R¹が上記(1)乃至(5)の場合には、R¹は下記置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい。

15 置換基群α：低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキソ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基
20
25

該置換基の「低級アルキル基」としては、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の低級アルキル基がハロゲン原子で1乃至3置換された基を意味する。

該低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、プロピル基、2-フルオロー1-フルオロメチルーエチル基、トリフルオロメチ

ル基又はフルオロメチル基等が挙げられる。

該置換基の「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

- 5 該置換基の「低級アルコキシ基」としては、前記定義の低級アルコキシ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

該置換基の「ヒドロキシ低級アルキル基」としては、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基又は1-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基又はエトキシメチル基等が挙げられる。

該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のシクロアルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

20 該置換基の「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

該置換基の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基とアミノ基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバ

モイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の2つの水素原子が同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のモノ低級アルキルアミノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のジ低級アルキルアミ

ノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

Yは、酸素原子又は硫黄原子を意味する。

以上より、-Y-R¹としては、具体的には、例えば、

- 5 [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メトキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
10 [1, 2, 3] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
[1, 3, 4] チアジアゾール-3-イルスルファニル基、
1-エチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1, 5-ジメチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
15 イミダゾール-2-イルスルファニル基、
3-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル基、
ピリジン-2-イルスルファニル基、
ピリミジン-2-イルスルファニル基、
20 ピラジン-2-イルスルファニル基、
3-シアノピリジン-2-イルスルファニル基、
3-カルバモイルピリジン-3-イルスルファニル基、
3-フルオロピリジン-3-イルスルファニル基、
3-クロロピリジン-3-イルスルファニル基、
25 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル基、
フェニルスルファニル基、
2-フルオロフェニルスルファニル基、
2-メトキシカルボニルフェニルスルファニル基、
2-シアノフェニルスルファニル基、

- 2-メトキシフェニルスルファニル基、
2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、
安息香酸-2-イルスルファニル基、
メチルスルファニル基、
5 エチルスルファニル基、
イソプロピルスルファニル基
シクロヘキシルスルファニル基、
シクロヘキシルスルファニル基
2-ジメチルアミノエチルスルファニル基、
10 ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル基
3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
4-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ基、
3-シアノピリジン-2-イルオキシ基、
15 3-メチルピリジン-2-イルオキシ基、
3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、
3-ジフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、
ピリジン-3-イルオキシ基、
20 4-トリフルオロメチルピリジン-3-イルオキシ基、
3-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルオキシ基、
3-フルオロメチルピリジン-2-イルオキシ基、
3-シクロプロピルピリジン-2-イルオキシ基、
3-メトキシカルボニルピリジン-2-イルオキシ基、
25 3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-3-イルオキシ基、
2, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ基、
3, 5-クロロー-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、

- ピリミジン-2-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、
フェノキシ基、
2-フルオロフェノキシ基、
2, 4-ジクロロフェノキシ基、
5 2, 6-ジフルオロフェノキシ基、
2-アセチル-6-メチルフェノキシ基、
2-フルオロー-6-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-フルオロー-6-フルオロメチルフェノキシ基、
2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、
10 2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、
2-クロロー-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-アセチル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロー-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-クロロー-6-エタンスルホニルフェノキシ基、
15 2-クロロー-6-シクロプロピルスルホニルフェノキシ基、
2-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロー-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロー-4-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
20 2-メチルスルホニル-4-メチルフェノキシ基、
4-メチルスルホニル-2-メトキシカルボニルフェノキシ基、
2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロー-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、
2, 6-ジフルオロー-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
25 2-フルオロー-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)
)フェノキシ基
エトキシ基、
イソプロポキシ基、
2-メトキシ-1-メチルエトキシ基、

- 1-メトキシメチループロポキシ基、
3-ヒドロキシー-1-メチループロポキシ基、
1-ヒドロキシメチループロポキシ基、
2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシープロポキシ基、
5 2-メトキシプロポキシ基、
2-ヒドロキシー-1-メチルーエトキシ基、
2-ヒドロキシーエトキシ基、
2-ジメチルアミノ-1-メチルーエトキシ基、
2-フルオロー-1-フルオロメチルーエトキシ基、
10 2-フルオロー-1-メチルーエトキシ基、
メチルカルバモイルメチルオキシ基、
シクロペンチルオキシ基、
シクロヘキシルオキシ基、
シクロヘプチルオキシ基、
15 2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、
テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、
ブチロラクトン-2-イルオキシ基、
1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基
3-アリルオキシ基、
20 3-イソプロペニルオキシ基、
1-メチル-アリルオキシ基、ヒドロキシ基、
ベンゾチアゾール-2-イルオキシ基、
キナゾリン-2-イルオキシ基、
5-クロロー-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジン-4-イ
ルオキシ基、
25 等が挙げられ、これらのうち、例えば、シクロペンチルオキシ基、イソプロポキ
シ基、2-メトキシ-1-メチルーエトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル
ーエトキシ基、2-フルオロー-1-フルオロメチルーエトキシ基、フェニルースル
ファニル基、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4H-[1, 2, 4

】トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチルー[1, 2, 4]トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾールー3-イルスルファニル基、3H-[1, 2, 3]トリアゾールー4-イルスルファニル基、イミダゾールー2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基、1-メチルピラゾールー3-イルスルファニル基、3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、2-フルオロー-6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ基、2-フルオロー-6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基等が好ましく、2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ基、2-フルオローフェノキシ基、4H-[1, 2, 4]トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチル-[1, 2, 4]トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾールー3-イルスルファニル基、2-フルオロー-6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ基、2-フルオロー-6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基等がより好ましい。

Xは、窒素原子又はCHを示す。

X及びYは、XがCHであり、かつ、Yが酸素原子である場合又はXが窒素原

子であり、かつ、Yが硫黄原である場合が好ましい。

R²は、水素原子又はフッ素原子を示すが、これらのうち、水素原子が好ましい。

- A環が示す「単環の又は双環のヘテロアリール基」とは、前記R¹が示すヘテロアリール基のうち、式(I)中のキナゾリン又はピリドピリミジン骨格の4位に結合する式(II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基を意味する。

- 該ヘテロアリール基とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を各環当たり1乃至3有していてもよい、5又は6員の単環のヘテロアリール基を意味するか、或いは、9乃至10員の双環のヘテロアリール基を意味する。

- 該A環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基又はベンゾチアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、チアゾロピリジル基、ピラゾリル基又はピリジル基が好ましく、チアゾロピリジル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基又はピラゾリル基がより好ましい。

また、該A環は、前記置換基群βより選択される置換基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい。

- 該置換基の「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基等が挙げられる。

該置換基の「低級アルコキシ基」とは、前記定義の低級アルコキシ基と同様の

基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

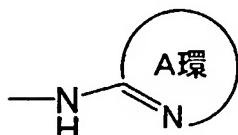
5 該置換基の「ヒドロキシアルキル基」とは、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。

10 該置換基の「アミノアルキル基」とは、前記定義のアミノアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のアミノアルキル基中のアミノ基がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。

15 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

該置換基の「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

以上より、置換基群 β より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、下記式(II-1)



(II-1)

25 で表される基としては、具体的には、例えば、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオローチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イ

ルアミノ基、5-メトキシーチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、チアゾール-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-5-イルアミノ基、ピリミジン-4-イルアミノ基、5-メチルピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、ピリジン-2-イルアミノ基、5-メチルピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロピリジン-2-イルアミノ基、5-クロロチアゾール-2-イルアミノ基、イソキサゾール-3-イルアミノ基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基、3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基、5-シアノピリジン-2-イルアミノ基、4-メチルチアゾール-2-イルアミノ基、4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ基又はピリダジン-3-イルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-メトキシーチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、5-メチルピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基又は3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基が好ましい。

式 (I) で現される本発明に係る化合物としては、具体的には、例えば、[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミン、

- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
5 (6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-
10 アミン、
(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアジアゾ-
20 ル-5-イル-アミン、
[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-
25 アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4, 5-b]ピラジン-2-イル-
アミン、

- ベンズチアゾール-2-イルー [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリ
アゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾ
リン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
5 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン、
10 (5-メチル-ピラジン-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、
(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2,
15 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリ
20 ジン-2-イル-アミン、
[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イル-アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イ

ル] - (5-フルオローチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
ル] - (5-メトキシーチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
5 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン、
(6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾー
ル-2-イル-アミン、
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
10 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-
アミン、
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン、
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
リ亞ゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
20 イル] -アミン、
(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
ン-2-イル-アミン、
6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-
25 b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-

- 4-イルーアミン、
(5-メチルピラジン-2-イル) - 6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
6- (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
5 シ-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
6- (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イ
ル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
6- (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
10 シ-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
6- (5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
6- (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
15 シ-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-メチルピリジン-2-イル) - 6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) - 6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
20 [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジ
ン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ
ルーアミン、
25 [6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イルーアミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジア

- ゾールー5-イルーアミン、
[6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン、
5 [6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3,
2-d]ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾー
ル-5-イルーアミン、
[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン、
[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-ピリド [3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(3-シアノ-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-
d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、
[6-(3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-
d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、
20 6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド (3, 2-d)ピリミジン-4-イ
ル-アミン、
25 6-[(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニ
ル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド (3, 2-d)
ピリミジン-4-イル-アミン、
N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス

ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イルーアミン、
N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-
3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イルーアミン、
6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ
5 ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] アミノ} ニコチノニトリル、
(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イルーアミン、
(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イルーアミン、
10 6-(メチルベンゾエート-2-イル) スルファニルーチアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
15 2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-
b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
ン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
20 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾ
ル-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
[6-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イ
ル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ
25 [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、

- [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 5 [6-(3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 [6-(ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 [6-(3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ
 10 アゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 [6-(メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 [6-(3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
 15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
 [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ビ
 20 リジン-2-イルーアミン、
 [6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
 25 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-

3-イル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - 3-メチル- [1, 2,
4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6- (2-フルオロー-4- (メチルスルホニルフェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - 3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
5 [6- (2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
10 4-イル] -ピラジン-2-イル-アミン、
[6- (2-クロロー-6- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリ
ン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
3-フルオロー-2- ({4- [(ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-
6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
15 [6- (ブチルラクトン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-
メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2, 4-ジフルオロー-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾ
リン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
20 4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-[2- (メチルスルホ
ニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
3-フルオロー-2- ({4- [(5-メチルピラジン-2-イル) アミノ] キナ
ゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
25 6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾ
ール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1H-ピラゾール-

- 3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- (アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N- [1, 3] チアゾロ [5,
4-d] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピラジン-2-イル
5 オキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリミジン-4-イ
ルオキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エトキシ] -N- [1, 3] チア
ゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
10 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- 1; 3-チアゾール-
2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリ
ン-4-イルーアミン、
6- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ) -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イ
ルオキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-
20 ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル
オキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- 4H- [1, 2,
4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
25 6- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジ

ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-
 メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
 5 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イルーアミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
 リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
 6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メ
 チル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 10 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン3-イル] エタノン、
 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
 オン、
 15 6- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
 アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フエノキシ] -N- (1-メチ
 20 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル [1, 2,
 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベ
 25 ンゾエート、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-
 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
 ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、

- 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イルーアミン、
3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
6 - [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
10 6 - [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- 1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6 - [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
[2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジン-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
20 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イルーアミン、
[3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
6 - [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、

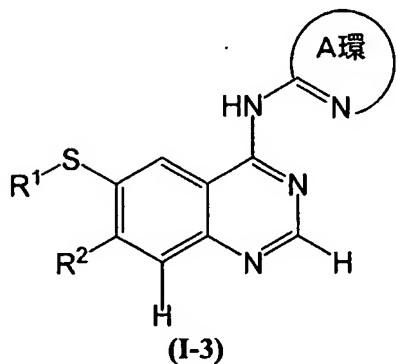
- 1 - [3-メチル-2- ([4- [(1-メチルピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6 - [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 5 3-メチル-2- ({4- [(1-メチルピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 シクロプロピル [3-フルオロー-2- ([4- [{1-メチルピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 6 - [2-フルオロー-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 10 ルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [6- (5-クロロー-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 15 6 - [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、又は
 [6- (2-フルオロー-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリ
 20 ン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
 等が挙げられ、これらのうち、例えば、
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾ
 25 リン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン
 [6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
 ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
 [6- (2-ヒドロキシー (1S) -メチルエトキシ-キナゾリン-4-イ
 ル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、

[6 - (4H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イルーアミン、
(5-メチルピラジン-2-イル) -6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
5 ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-メチルピラジン-2-イル) -6 - (1-メチルピラゾール-3-イルス
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d]. ピリミジン-4-イルーアミン、
[6 - (4H - [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
10 3-イル) -アミン、
[6 - (2-フルオロー-6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6 - (2-フルオロー-6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
15 [6 - (2-クロロー-6 - (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリ
ン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
6 - (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾ
ル-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
6 - (3-クロロピリジン-2-イル) スルファニル- (1H-ピラゾール-
20 3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
5-クロロー-2-メチル-4 - ({4 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
オン、
6 - [2-フルオロー-6 - (フルオロメチル) フェノキシ] -N - (1-メチ
25 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
1 - [3-フルオロー-2 - ({4 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N - [1 - (ジフルオロメ
チル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イルーアミン、

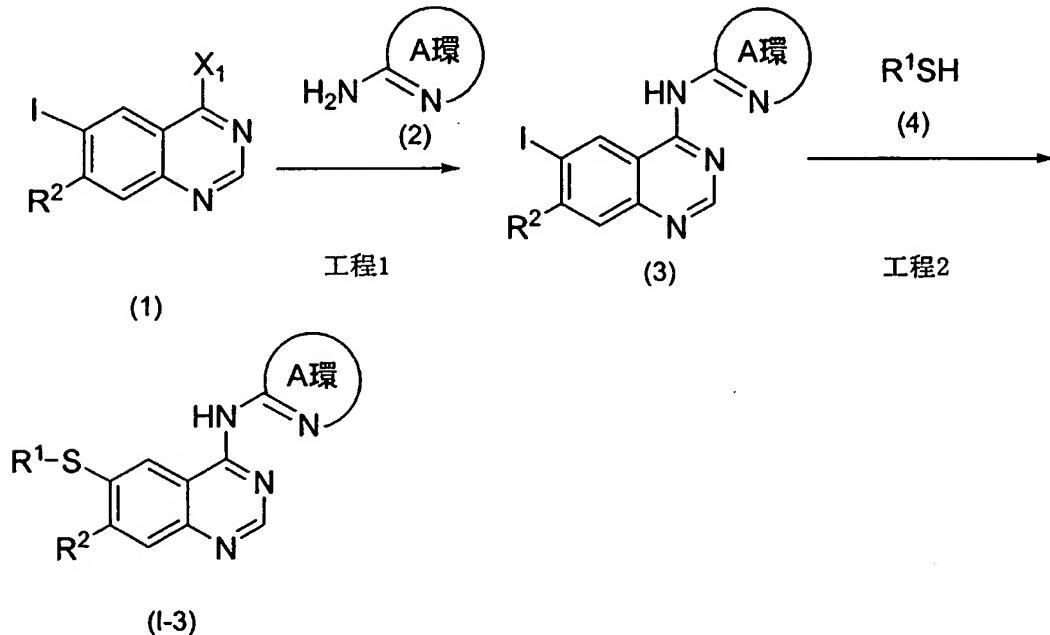
- 6 - [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 5 6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- 1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 1 - [3-メチル-2- ([4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6 - [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 15 3-メチル-2- ({4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 3-フルオロ-2- ({4- [(ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 6 - [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 25 6 - [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
 [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
 が好ましい。

なお、以上で説明した R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 A 環、置換基群 α 、置換基群 β の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物のうち、式 (I-3)



5 で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 X_1 は、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程 1) 本工程は、化合物（1）と化合物（2）とを反応させて、化合物（3）を製造する方法である。

化合物(2)中のX₁としては、塩素原子が好ましい。

10 本工程において用いられる化合物（2）の量は、化合物（1）1当量に対して、通常0.5乃至1.0当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは1乃至10時間である。

反応温度は、通常室温乃至溶媒の沸点温度又は200度、好ましくは80度乃至150度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、フェノール、トルエン、キシレン、
5 N, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す）、N, N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAと略す）、N-メチルピロリドン（以下、NMPと略す）、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す）、ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、中でも、フェノール、エタノール、イソプロパノールが好ましく、フェノールがより好ましい。
10

このようにして得られる化合物（3）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程2）本工程は、塩基及び銅塩の存在下、化合物（3）とチオール化合物
15 （4）とを反応させて、本発明に係る化合物（I-3）を製造する方法である。

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酸化銅等が挙げられる。

本工程において用いられる銅塩の量は、化合物（3）1当量に対して、通常0.01乃至20当量、好ましくは0.1乃至3当量、より好ましくは0.2乃至1当量である。
20

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、
25

中でも例えばアルカリ金属炭酸塩及びピリジン等の芳香族アミンが好ましく、特に例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ピリジンがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、用いられる化合物(3)の量及び溶媒の種類により異なるが、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、

5 好ましくは1乃至5当量、より好ましくは1乃至3当量である。

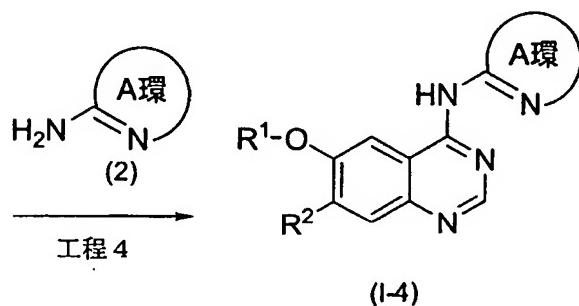
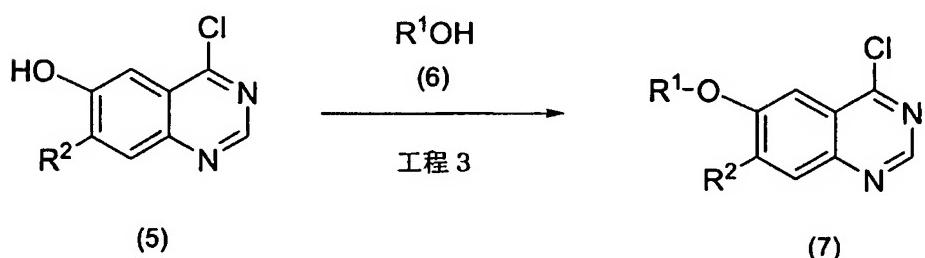
反応時間は、通常0.1時間乃至50時間であり、好ましくは0.5時間乃至20時間、より好ましくは1時間乃至10時間である。

反応温度は、通常50度乃至200度であり、好ましくは80度乃至170度、より好ましくは100度乃至160度である。

10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリン、エタノール、イソプロパノール、ジメトキシエタン等が挙げられ、これらのうち、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリンが好ましく、DMA又はDMFがより好ましい。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-4)は、例えば、以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程3) 本工程は、化合物(5)と化合物(6)を反応させて、化合物(7)を製造する反応である。本反応は、いわゆるMitsunobu反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えば、(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられる化合物(6)の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えればトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

20 用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

25 反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えればTHF、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えは濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

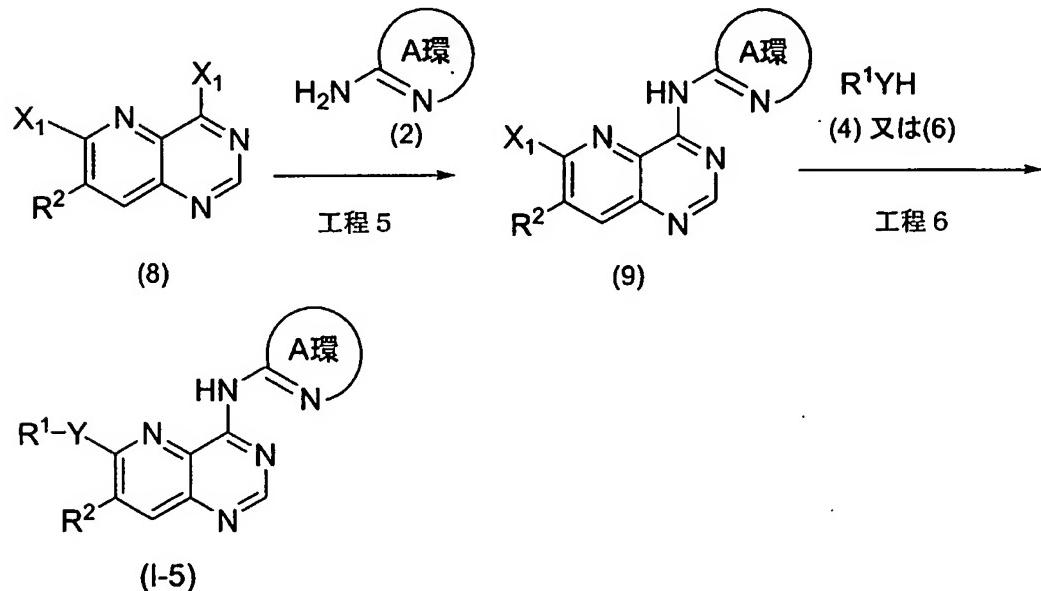
ることができる。

(工程4) 本工程は、化合物(7)と前記化合物(2)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

本工程における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-5)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程5) 本工程は、化合物(8)と前記化合物(2)とを反応させることにより、化合物(9)を製造する方法である。

X₁としては、塩素原子が好ましい。

本反応における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離することなく、次工程に付すことができる。

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(9)と化合物(4)又は(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-5)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(4)又は(6)の量は、化合物(9)1当量に対して、1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,10-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシドがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(9)1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、不活性溶媒が好ましく、具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホ

ルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、DMF、DMA、NMP、アセトン、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、*tert*-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、THF、ジメトキシエタ
5 ン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、イソプロパノール、*tert*-アミルアルコール等が好ましく、DMF又はDMA等がより好ましい。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸
10 点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明によって提供される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学
15 的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)に包含される上記式(I-3)、(I-4)又は(I-5)の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルと
20 することができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキ

シル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えればナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシリアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えは、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固体製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従つ

て調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。

5 本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

(製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤
10 をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177μmの大きさの顆粒剤
15 とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

20 製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の
25 性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは約0.01～50mg/kgであり、より好ましくは、約0.1から10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もあるう。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg(好ましくは0.01mgから約10mg)であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釀剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成

物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

5 上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或い
10 は水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマ
ルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル
剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上
いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1
又は2以上の必要な成分からなる担体と一緒にする方法も含まれる。

15 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを
均一かつ充分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適當な形にすることによ
り、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、
1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適當な機械で、必要に応
じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活
20 性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。
成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合
物を適當な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カシュー剤又はカ
プセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

25 式（I）の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

(表1)

注射用懸濁液 (I. M.)

	mg/ml
式（I）の化合物	10
メチルセルロース	5.0

Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0mlとする。

(表2)

錠剤

	mg/tablet
式(I)の化合物	25
メチルセルロース	415
Tween 80	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計	500mg

(表3)

カプセル剤

	mg/capsule
式(I)の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表4)

エアロゾール

	1容器あたり
式(I)の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c.	1.2 mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

5 式(I)の化合物は、2型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式(I)の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式(I)の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式
10 (I)の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式(I)の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例として

は、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- (b) ピグアナイド（例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン）
- 5 (c) PPARアゴニスト（例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン）
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース）、及び
- 10 (g) インスリン分泌促進剤（例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリビジド、グリキシン、グリソキセピド、グリブリド、グリベキサミド、グリピナミド、フェンプロタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド）

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:2000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

25 (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製Wakogel (登録商標) C-300またはバイオタージ社製KPS-II (登録商標)

Silica プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art. 5744 を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 Chromatographex (登録商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。

マススペクトルは Waters 社製 micro mass ZQ を使用しエレクトロスプレイイオン化法 (ESI) 又は大気圧化学イオン化法 (APCI) で測定した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、 Gemini-200 (200 MHz; Varian)、Gemini-300 (300 MHz; Varian)、Mercury 400 (400 MHz; Varian) 又は Inova 400 (400 MHz; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

E t : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

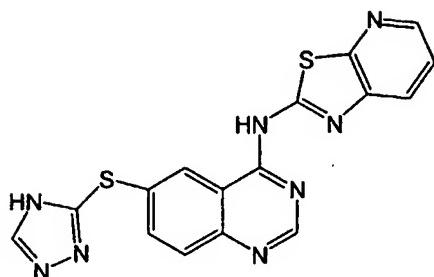
以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

- d d : ダブルダブレット
 t : トリプレット
 m : マルチプレット
 b r : ブロード
 5 q : カルテット
 J : カップリング定数
 Hz : ヘルツ

実施例 1



- [6 - (4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン
- 10 4 - クロロ - 6 - ヨード - キナゾリン 1. 00 g (3. 44 mmol) とチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン 0. 70 g (4. 64 mmol) をフェノール (10 ml) 中、135度で4時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1N - 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、(6 - ヨード - キナゾリン - 4 - イル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン 486 mg (収率 : 35%) を黄色固体として得た。

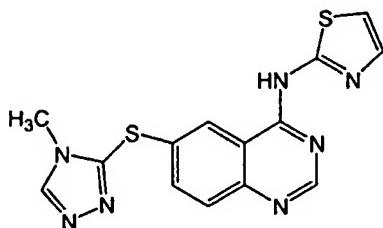
得られたヨード体 80 mg (0. 197 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド溶液 (2 ml) に、ヨウ化銅 38 mg (0. 197 mmol) 、炭酸セシウム 128 mg (0. 394 mmol) 及び 3 - メルカプト - 1, 2, 4 - トリアゾール 30 mg (0. 295 mmol) を加えた後、140度で5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得

られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝8：1）により精製し、表題化合物 1 5 m g （收率：20%）を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 7.43–7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.69 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 379 [M+H]⁺

上記実施例 1 と同様の方法により、実施例 2–21 の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例 2

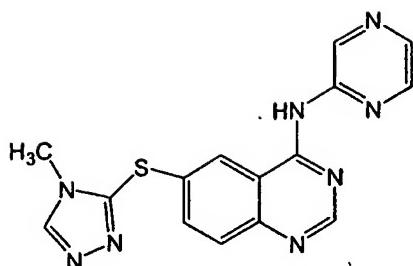


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファン ル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

実施例 2 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-チアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.60–7.80 (2H, m), 8.00–8.35 (2H, m), 8.49 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 342 [M+H]⁺

実施例 3

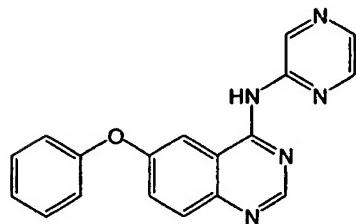


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルアミン

実施例3の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実
5 施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 68 (3Hx 2/3, s), 3. 70 (3Hx 1/3, s), 7. 38-7. 70 (2Hx 2/3, m), 7. 77-7. 98 (2Hx 1/3, m), 8. 03-8. 62 (4H, m), 8. 62 (1Hx 2/3, br s), 8. 70 (1Hx 2/3, br s), 8. 99 (1Hx 1/3, br s), 10. 00 (1Hx 1/3, br s)
ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例4



(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン

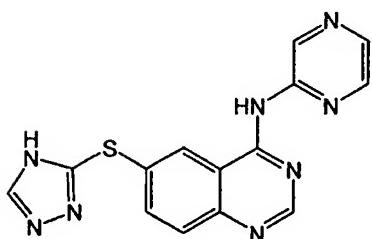
15 実施例4の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7. 06-7. 20 (2H, m), 7. 35-7.

5.2 (3H, m), 7.60-8.30 (5H, m), 8.37 (1H x 1/2, b r s), 8.62 (1H x 1/2, b r s), 8.89 (1H x 1/2, b r s), 10.07 (1H x 1/2, b r s)

E S I - M S (m/e) : 316 [M+H]⁺

5 実施例 5



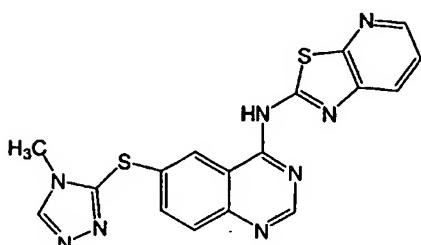
[6-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルアミン

実施例 5 の化合物は、4-クロロ-6-ヨードキナゾリン、2-アミノピラジン及び3-メルカプト-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.85-7.98 (2H, m), 8.04-8.60 (4H, m), 8.63 (1H x 1/3, b r s), 8.74 (1H x 1/3, b r s), 8.85 (1H x 2/3, b r s), 9.95 (1H x 2/3, b r s)

15 E S I - M S (m/e) : 323 [M+H]⁺

実施例 6

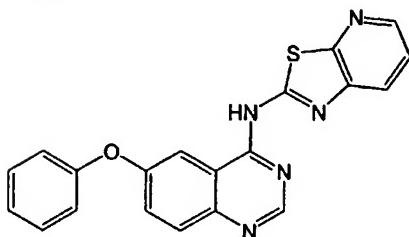


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファン
ル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-
アミン

実施例6の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.70-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.57 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 393 [M+H]⁺

実施例7



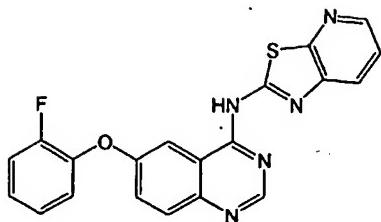
(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジ
ン-2-イル-アミン

実施例7の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7.07-7.27 (3H, m), 7.32-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz)

E S I - M S (m/e) : 372 [M+H]⁺

実施例 8



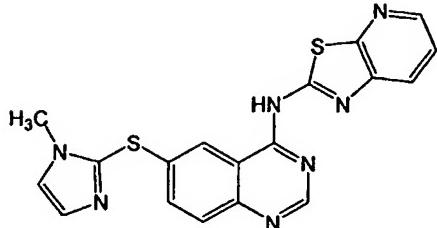
[6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

5 実施例 8 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹ H NMR (CDCl₃) δ : 7. 19 - 7. 77 (6 H, m), 7. 77 (1 H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 99 (1 H, br-d, J = 7. 5 Hz), 8. 04 (1 H, m), 8. 22 (1 H, s), 8. 45 (1 H, m)

E S I - M S (m/e) : 390 [M+H]⁺

実施例 9



[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリ

15 ン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

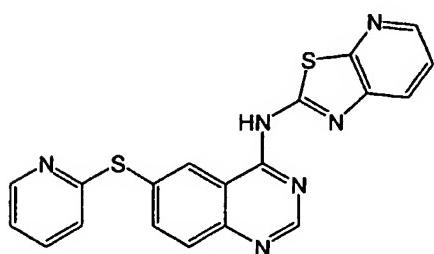
実施例 9 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン及び2-メルカプト-1-メチルイミダゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

を組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 74 (3H, s), 7. 15 (1H, br s), 7. 41 (1H, br s), 7. 41 (1H, dd, J=8. 1, 4. 8 Hz), 7. 43-8. 00 (3H, m), 8. 03 (1H, dd, J=8. 1, 5. 1 Hz), 8. 40-8. 52 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

実施例 10



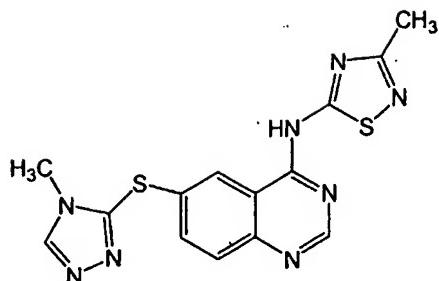
〔6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

10 実施例 10 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7. 04-7. 16 (2H, m), 7. 39 (1H, dd, J=8. 1, 4. 8 Hz), 7. 64 (1H, m), 7. 78 (1H, br-d, J=8. 7), 7. 90-8. 04 (2H, m), 8. 29 (1H, br s), 8. 41-8. 52 (2H, m), 8. 33 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]⁺

実施例 11

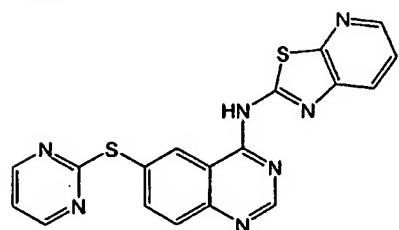


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-（3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン]

実施例 1 1 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、5-アミノ-5 メチル-1,2,4-トリアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ 2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]⁺

実施例 1 2

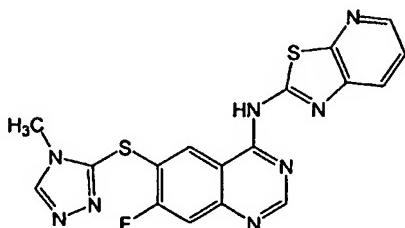


[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 1 2 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 7. 07 (1H, t, J=4. 8), 7. 39 (1H, dd, J=8. 1, 4. 8 Hz), 7. 80-8. 12 (3H, m), 8. 40-8. 60 (4H, m), 8. 78 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 390 [M+H]⁺

5 実施例 1 3

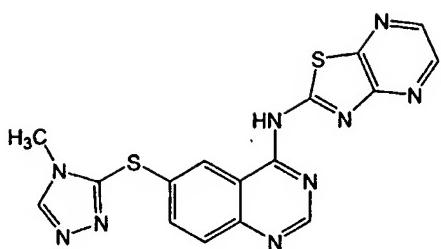


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファン ル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル- アミン

実施例 1 3 の化合物は、4-クロロ-7-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン、
 10 チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及び3-メルカプト-4-
 メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じ
 た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3. 82 (3H, s), 7. 41 (1H, dd,
 J=8. 1, 4. 8 Hz), 7. 59 (1H, br-d, J=11. 1 Hz),
 15 7. 98 (1H, br-d, J=8. 1 Hz), 8. 37 (1H, s), 8. 46 (1H, br-d, J=4. 8 Hz), 8. 60-8. 90 (2H, m)
 ESI-MS (m/e) : 411 [M+H]⁺

実施例 1 4

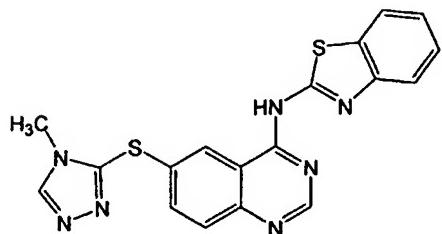


[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4,5-b]ピラジン-2-イル-アミン

実施例14の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=2.8Hz), 8.37 (1H, d, J=2.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.6Hz), 8.77 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 394 [M+H]⁺

実施例15



ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

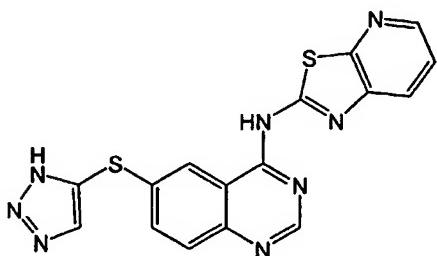
実施例15の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ベンズチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わ

せることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ 3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.31–8.34 (2H, m) 8.60 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

実施例 1 6



[6 – (3H – [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) – キナゾリン-4 – 4 – イル] – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン-2 – イル – アミン

実施例 1 6 の化合物は、4 – クロロ – 6 – ヨード – キナゾリン、チアゾロ [5, 10 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン及び3H – [1, 2, 3] トリアゾール – 4 – チオールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.65–7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.39–8.60 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 379 [M+H]⁺

実施例 1 7



(1 – メチル – 1H – ピラゾール – 3 – イル) – [6 – (4 – メチル – 4H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イ

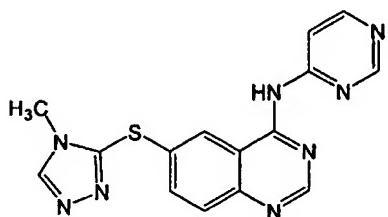
ル] -アミン

実施例 17 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、3-アミノ-1-メチル-1H-[1, 2]ピラゾール及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又は
5 これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=2.4Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz),
7.89 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.4Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=2.0Hz),
10 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 339 [M+H]⁺

実施例 18

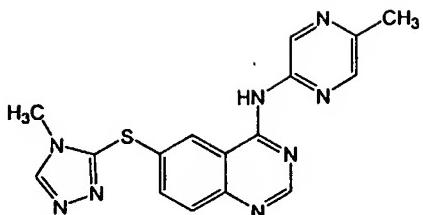
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン

15 実施例 18 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、4-アミノピリミジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m),
20 7.59-7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, brs),
8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=1.6Hz), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 336 [M+H]⁺

実施例 19

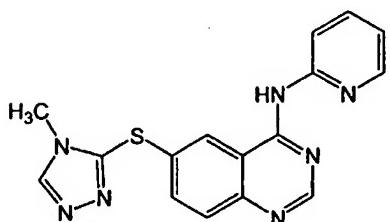


(5-メチルピラジン-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

実施例 19 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-5-メチルピラジン及び3-メルカブト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 HNMR (CD_3OD) δ : 2. 61 (3H, s), 3. 78 (3H, s),
 7. 87 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 95 (1H, dd, $J=8. 8,$
 2. 0 Hz), 8. 44 (1H, br s), 8. 70 (1H, s), 8. 74
 (1H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$), 8. 83 (1H, s), 9. 35 (1H, s)
 E S I - M S (m/e) : 351 [$\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20



[6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - ピリジン-2-イルアミン

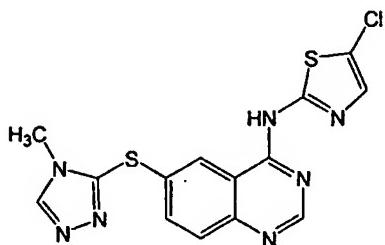
実施例 20 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノピリジン及び3-メルカブト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

78

¹ H NMR (CDCl₃) δ 3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85–7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26–8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 336 [M+H]⁺

実施例 2 1



(5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2,

4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン

実施例 2 1 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-

10 5-クロロチアゾール及び3-メルカブト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.70–7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d,

15 J = 1.6 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 376 [M+H]⁺

実施例 2 2



[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

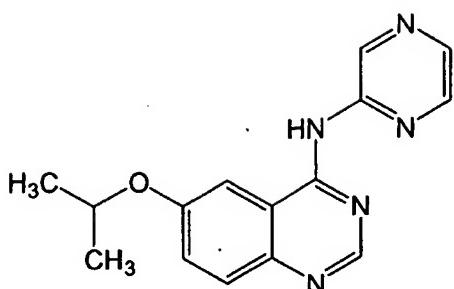
4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン500mg (2.78mmol)、
 1, 3-ジフルオロー-2-プロパノール800mg (8.33mmol) 及びト
 5 リフェニルホスフィン2.18g (8.33mmol) をTHF 30mlに溶解
 し、ジエチルアゾジカルボキシレート3.62g (8.33mmol) を室温で
 加えた。反応液をさらに室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) によ
 10 り精製し、4-クロロ-6-(2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキ
 シ)-キナゾリン530mg (収率: 74%) を黄色固体として得た。

得られたクロロ体38mg (0.147mmol) とチアゾロ[5,4-b]
 ピリジン-2-イルアミン22mg (0.147mmol) をフェノール(0.
 2ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1
 15 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた
 残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:
 1) により精製し、表題化合物15mg (収率: 27%) を黄色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.
 86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd,
 20 J=8.0, 4.4Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz),
 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0,
 1.6Hz), 8.04 (1H, d, J=2.8Hz), 8.22 (1H, s),
 8.45 (1H, dd, J=4.4, 1.2Hz)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

25 実施例23

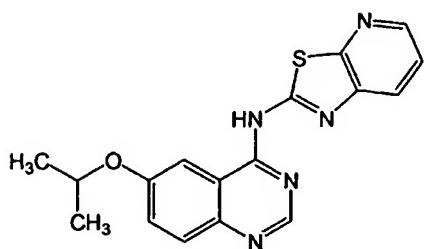


(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イルーアミン

実施例 23 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、2-プロパノール及び2-アミノピラジンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 ¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 43 (6H, d, J = 6. 0 Hz), 4. 7
0-4. 90 (1H, m), 7. 19-7. 68 (2H, m), 7. 89-8.
08 (1H x 3/2, m), 8. 18-8. 40 (2H, m), 8. 71 (1H
x 1/2, b r s), 8. 83 (1H x 1/2, b r s), 10. 10 (1H x 1/
2, b r s)
- 10 ESI-MS (m/e) : 282 [M+H]⁺

実施例 24



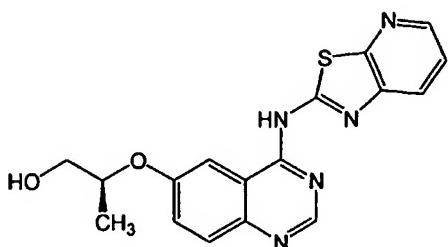
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン

- 実施例 24 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、2-プロパノール及びチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 43 (6H, d, J = 6. 0 Hz), 4. 8

- 5 (1H, b r s), 7.34 (1H, d d, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, b r s), 7.90 (1H, b r s), 7.95 (1H, d d, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.20 (1H, b r s), 8.43 (1H, d, J = 4.0 Hz)
- 5 E S I - M S (m/e) : 338 [M+H]⁺

実施例 25



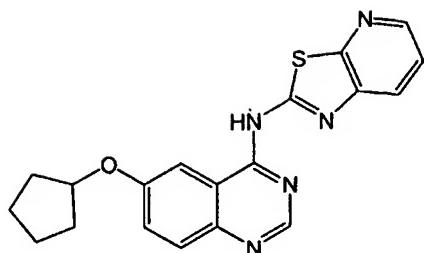
[6-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルエトキシ-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 25 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、(2S)-10-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (DMSO) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.61-3.67 (2H, m), 4.75 (1H, m), 7.61 (1H, d d, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.76 (1H, d d, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d d, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d d, J = 4.8, 1.6 Hz), 9.27 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 354 [M+H]⁺

20 実施例 26



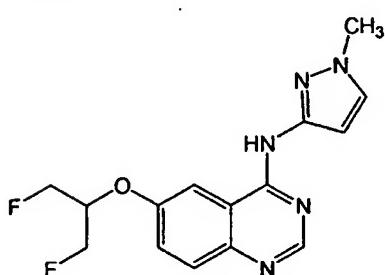
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン

実施例 26 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、シクロペンタノール及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミンを用いて、実
5 施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 69 – 2. 05 (8H, m), 5. 00 (1H, m), 7. 34 (1H, dd, J = 8. 0, 6. 4 Hz), 7. 37 (1H, br s), 7. 69 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 92 (1H, br s),
10 7. 94 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 17 (1H, br s), 8. 43 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 364 [M+H]⁺

実施例 27



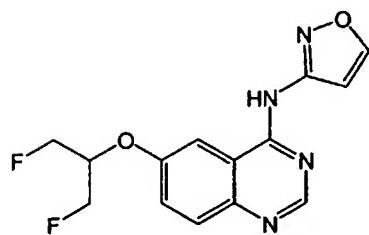
[6-(2-(2,2-difluoroethyl)oxy)-2-methyl-4-pyridinylmethyl] - (1-methyl-1H-pyrazole-3-イル) -アミン

実施例 27 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1, 3-ジ
15 フルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-[1, 2] ピ

ラゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 86 (3H, s), 4. 60–4. 70 (2H, m), 4. 74–4. 85 (2H, m), 4. 90 (1H, m), 7. 00
5 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 38 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7.
49 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 2.
4 Hz), 7. 83 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 66 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 307 [M+H]⁺

実施例 28

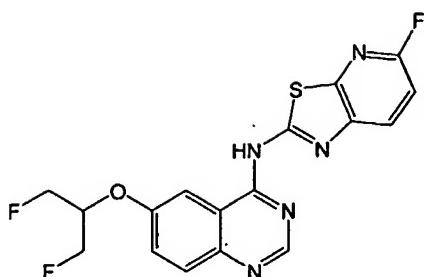


10 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イルアミン

実施例 28 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノイソキサゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 4. 72–4. 84 (2H, m), 4. 85–4.
88 (2H, m), 5. 05 (1H, m), 7. 35 (1H, s), 7. 58
(1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7.
94 (1H, s), 8. 45 (1H, s), 8. 69 (1H, s)
20 ESI-MS (m/e) : 307 [M+H]⁺

実施例 29

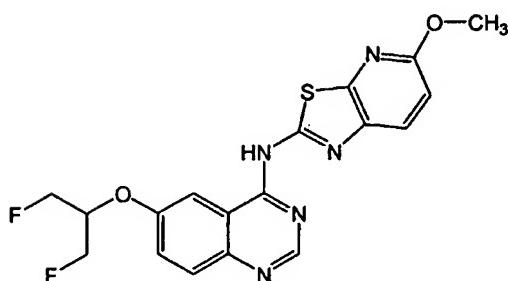


[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-フルオローチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-アミン

実施例29の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-フルオローチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 H NMR (CD_3OD) δ : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

実施例30



[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-アミン

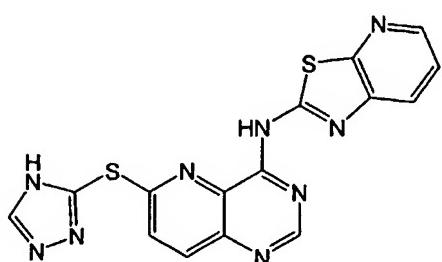
実施例30の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又

はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 4. 04 (3H, s), 4. 70–4. 75 (2H, m), 4. 80–4. 86 (2H, m), 5. 08 (1H, m), 6. 94 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 70 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 5 78–7. 91 (2H, m), 8. 12 (1H, d, J=2. 8Hz), 8. 80 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 404 [M+H]⁺

実施例 31



- [6 – (4H – [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) – ピリド
10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] – チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イルーアミン
- 4、6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン 100 mg (0. 503 mmol) とチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン 76 mg (0. 503 mmol) をフェノール (0. 3 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体をさらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 10 : 1) により精製し、(6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) – チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン 78 mg (収率: 45%) を黄色固体として得た。
- 20 得られたクロロ体 25 mg (0. 080 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1 ml) に、DBU 18 mg (0. 120 mmol) 及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 12 mg (0. 120 mmol) を加えた後、140度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取

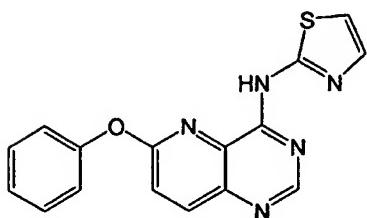
HPLC (0. 1% TFA含有水：アセトニトリル=90:10→10:90)

により精製し、表題化合物4mg（収率：13%）を黄色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ: 7.70 (1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 8.26 (1H, d, J=8.5Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 8.61-8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例32



(6-フェノキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)チアゾール

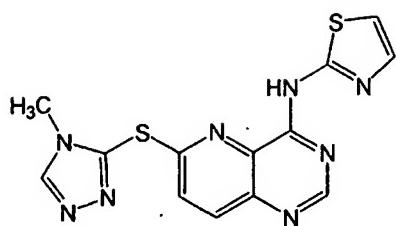
10 ル-2-イルアミン

実施例32の化合物は、4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン、2-アミノチアゾール及びフェノールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 7.04 (1H, d, J=3.6Hz), 7.215 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, t, J=7.2Hz), 7.48-7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 322 [M+H]⁺

20 実施例33



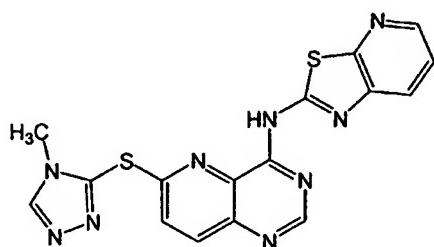
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

実施例3 3の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン、
5 2-アミノチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例3 1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 82 (3H, s), 7. 12 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 53 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 63 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 14 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 63 (1H, s), 8. 89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 343 [M+H]⁺

実施例3 4



[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

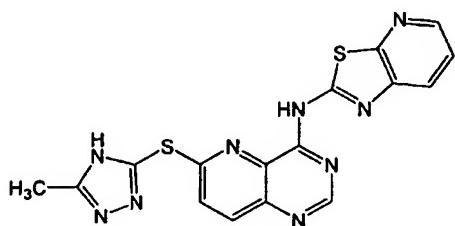
実施例3 4の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-

メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 85 (3H, s), 7. 47 (1H, m),
7. 68 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, m), 8. 20 (1
H, d, J=8. 8Hz), 8. 46 (1H, brs), 8. 74 (1H, br
s), 8. 95 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 394 [M+H]⁺

実施例35



[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル] -チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例35の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 85 (3H, s), 7. 47 (1H, m),
7. 68 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, m), 8. 20 (1
H, d, J=8. 8Hz), 8. 46 (1H, brs), 8. 74 (1H, br
s), 8. 95 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 394 [M+H]⁺

実施例36

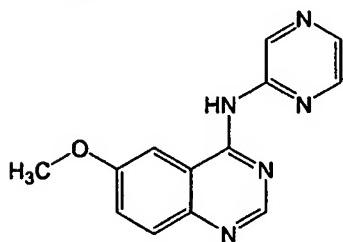


チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルー [6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -アミン

- 実施例 3 6 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、
 5 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7.42 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.90 (1H, s)
 10 ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例 3 7



(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン

- 実施例 3 7 の化合物は、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン及び2-アミノ
 15 ピラジンを用いて、実施例 1において、(6-ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

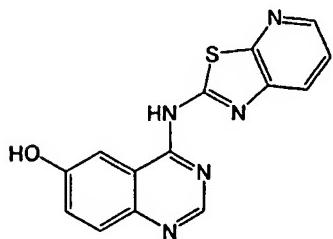
¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.99 (3H x 1/2, s), 4.01 (3H

90

x 1/2, s), 7. 14 - 8. 35 (5H, m), 8. 39 (1H x 1/2, b
 r s), 8. 72 (1H x 1/2, b r s), 8. 85 (1H x 1/2, b r s),
 10. 10 (1H x 1/2, b r s)

E S I - M S (m/e) : 255 [M+H]⁺

5 実施例 38



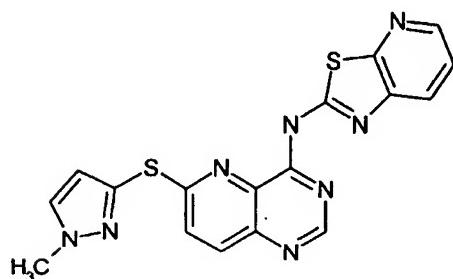
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン

実施例 38 の化合物は、6-アセトキシ-4-クロロキナゾリン及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミンを用いて、実施例 1において (6-ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ
 10 ルーアミンの製造に用いた方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常
 法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (DMSO) δ : 7. 49 - 7. 53 (2H, m), 7. 77 (1H,
 b r s), 7. 98 (1H, b r s), 8. 07 (1H, b r s), 8. 45
 15 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 10. 31 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 296 [M+H]⁺

実施例 39



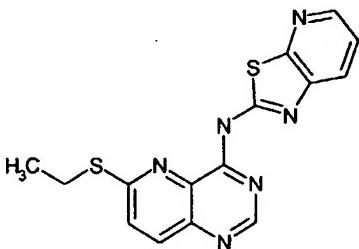
6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルーアミン

実施例39の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 4.09 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 1.6Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.6Hz), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 393 [M+H]⁺

実施例40



15

(6-エチルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルーアミン

実施例40の化合物はエタンチオール、4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン

を用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

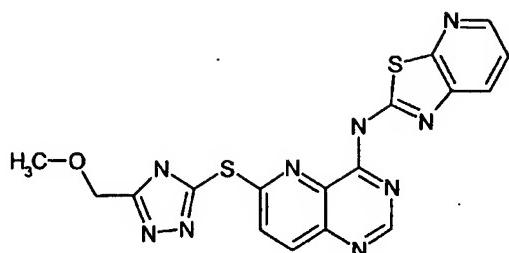
¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1.53 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.6Hz), 8.51 (1H,

25

d d, J = 4. 8, 1. 6 Hz), 8. 95 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 341 [M+H]⁺

実施例 4 1



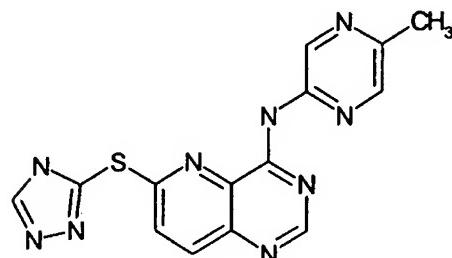
- 5 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
4-イルーアミン

実施例 4 1 の化合物は、3-メルカプト-5-メトキシメチル [1, 2, 4] トリアゾール、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3. 55 (3H, s), 4. 75 (2H, s),
 7. 49 (1H, dd, J = 8. 0, 4. 8 Hz), 7. 73 (1H, d, J =
 8. 8 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 14 (1H, d,
 15 J = 8. 8 Hz), 8. 48 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 96 (1H,
 s)

E S I - M S (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 4 2



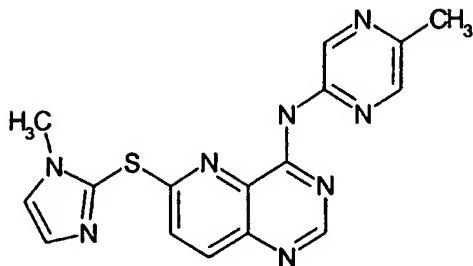
- 20 (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン

実施例 4 2 の化合物は、3-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、4, 6-ジクロローピリド [3, 2-d] ピリミジン及び2-アミノ-5-メチルピラジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 7.64 (1H, d, J = 9.20 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.20 Hz), 8.23 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.88 (1H, d, J = 1.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 338 [$\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 4 3



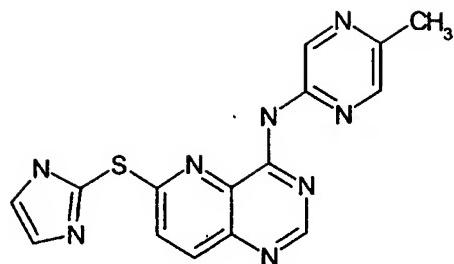
6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミン

実施例 4 3 の化合物は、2-メルカプト-1-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロローピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.85 (1H, d, J = 1.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 351 [$\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 4



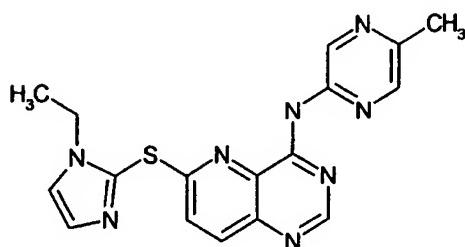
6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン

実施例 4 4 の化合物は、2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル
5 ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実
施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 32 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 35 (2H, s), 8. 00 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 27 (1H, d, J = 1. 2 Hz), 8. 76 (1H, s), 9. 83 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例 4 5



15 6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン

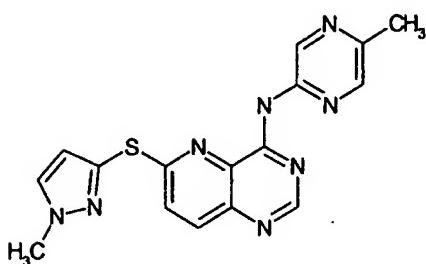
実施例 4 5 の化合物は、1-エチル-2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル-ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1. 42 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 5

9 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.83 (1H, d, J = 1.2 Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 365 [M+H]⁺

実施例4 6



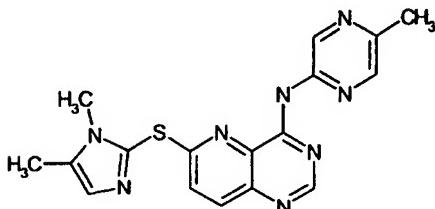
(5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミン

10 実施例4 6の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例3 1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.59 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.85 (1H, d, J = 1.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 351 [M+H]⁺

20 実施例4 7



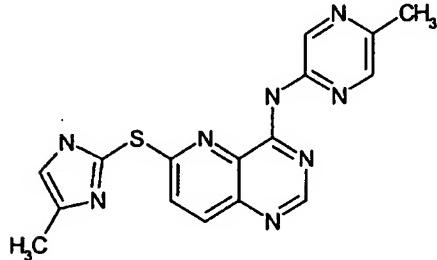
6-(1,5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル

ピラジン-2-イル) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例47の化合物は、2-メルカブト-1, 5-ジメチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 44 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 70 (3H, s), 7. 10 (1H, s), 7. 48 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 08 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 31 (1H, s), 8. 80 (1H, s), 9. 84 (1H, d, J=1. 2Hz)
- ESI-MS (m/e) : 365 [M+H]⁺

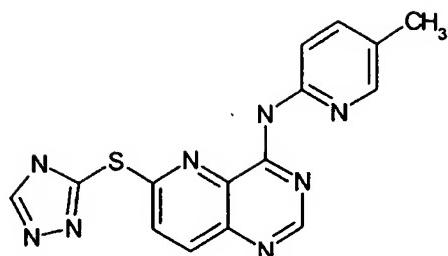
実施例48

6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-2-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例48の化合物は、2-メルカブト-4-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 37 (3H, s), 2. 59 (3H, s), 7. 04 (1H, s), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 00 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 29 (1H, s), 8. 76 (1H, s), 9. 83 (1H, d, J=1. 2Hz)
- ESI-MS (m/e) : 351 [M+H]⁺

実施例49

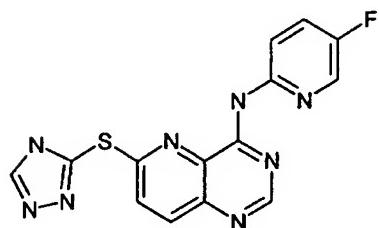


(5-メチルピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン

実施例 49 の化合物は、3-メルカブト- [1, 2, 4] トリアゾール、2-ア
5 ミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミ
ジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
を組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 28 (3H, s), 7. 53 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 57 (1H, dd, J = 8. 8, 3. 2 Hz), 7. 93 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 08 (1H, s), 8. 33 (1H, s), 8. 54 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 65 (1H, s)
10 ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例 50



15 (5-フルオロピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン

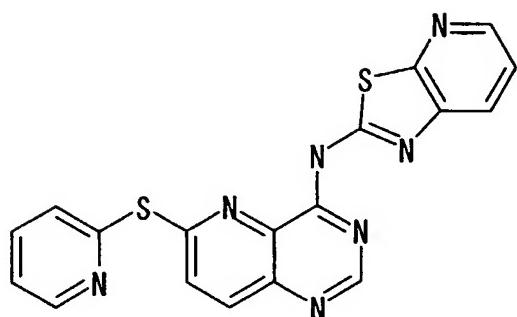
実施例 50 の化合物は、3-メルカブト- [1, 2, 4] トリアゾール、2-ア
ミノ-5-フルオロピリジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリ
ミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
20 とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 51 - 7. 60 (2H, m), 7. 63 (1

H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 04 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 24 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 75 (1H, s), 8. 77-8. 81 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 341 [M+H] +

5 実施例 5 1



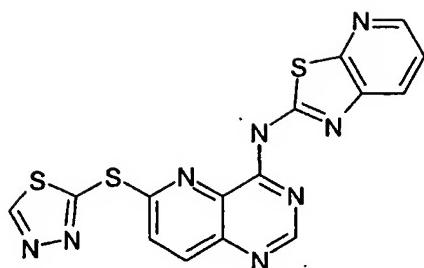
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-2-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 5 1 の化合物は、2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ 7. 39-7. 45 (2H, m), 7. 67-7. 70 (1H, m), 7. 80 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 82-7. 87 (1H, m), 8. 06-8. 08 (1H, m), 8. 14 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 48-8. 50 (1H, m), 8. 67-8. 69 (1H, m), 8. 97 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 390 [M+H] +

実施例 5 2

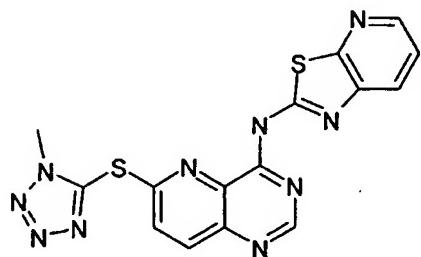


[6-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イ
ルーアミン

実施例5 2の化合物は、2-メルカプト- [1, 3, 4] チアジアゾール、チア
 5 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミン及び4, 6-ジクロロピリド
 [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例3 1と同様の方法、これに準じた方
 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 7.46 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz),
 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.6,
 10 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, dd,
 J = 1.6, 4.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.52 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 397 [M+H] +

実施例5 3



[6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イ
ルーアミン

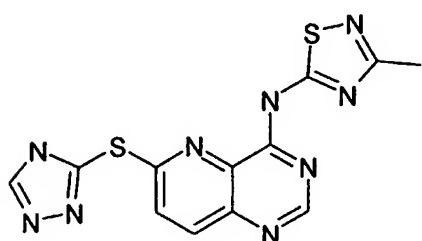
実施例5 3の化合物は、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール、チ
 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミン及び4, 6-ジクロロピリ

ド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 4.15 (3H, s), 7.56 (1H, dd, J = 4.6, 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19-8.22 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 1.6, 4.6 Hz), 9.03 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 395 [M+H] +

実施例54



[6-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド

10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミン

実施例54の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

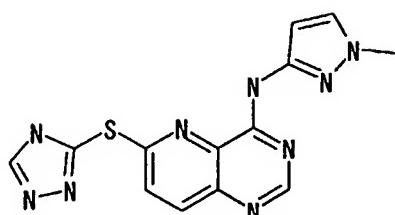
tetrabutylkaliウム80mg (0.72mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(3ml) に3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール54mg (0.54mmol) 及び(6-クロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル) -3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イ
20 ルアミン100mg (0.36mmol) を加えた後、130度で16時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取HPLC (0.1%TFA含有水:アセトニトリル=90:10→10:90) により精製し、表題化合物3mg (収率: 2%) を黄色

固体として得た。

¹ H NMR (DMSO) δ 2.53 (3H, s), 7.61 (1H, s), 8.25–8.27 (2H, m), 8.94 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 344 [M+H] +

5 実施例 5 5



[6 – (4H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – ピリド
[3, 2 – d] ピリミジン – 4 – イル] – (1 – メチル – 1H – ピラゾール –
3 – イル) – アミン

実施例 5 5 の化合物は、3 – メルカプト – [1, 2, 4] トリアゾール、3 – ア
10 ミノ – 1 – メチル – 1H – ピラゾール及び4, 6 – ジクロロ – ピリド [3, 2 –
d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

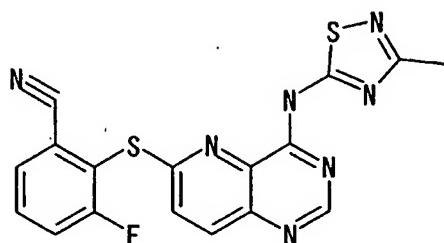
t e r t – トキシカリウム 120 mg (1.06 mmol) のN, N – ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に3 – メルカプト – 4H – [1, 2, 4] トリア
15 ゾール 128 mg (1.27 mmol) 及び (6 – クロロ – ピリド [3, 2 – d] ピリミジン – 4 – イル) – 3 – アミノ – 1 – メチル – 1H – ピラゾール 11
0 mg (0.42 mmol) を加えた後、130 度で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 1
20 0 : 90) により精製し、表題化合物 57 mg (収率 : 33%) を黄色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO) δ 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J =

102

3. 6 Hz), 8. 12 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 73 (1H, s),
 8. 84 (1H, s) ESI-MS (m/e) : 326 [M+H] +

実施例 5 6

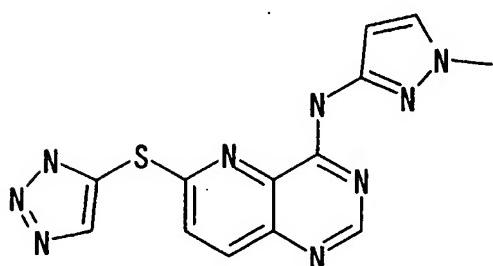


[6 - (3 - フルオロベンゾニトリル - 2 - イルスルファニル) - ピリド [3,
5 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾー
ル - 5 - イル - アミン

実施例 5 6 の化合物は、3 - フルオロ - 2 - メルカプト - ベンゾニトリル、5 - アミノ - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール及び4, 6 - ジクロロ - ピリド [3, 2 - d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じ
 10 た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 59 - 7. 64 (1H, m), 7. 68 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 75 - 7. 79 (2H, m), 8. 20 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 98 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 396 [M+H] +

15 実施例 5 7

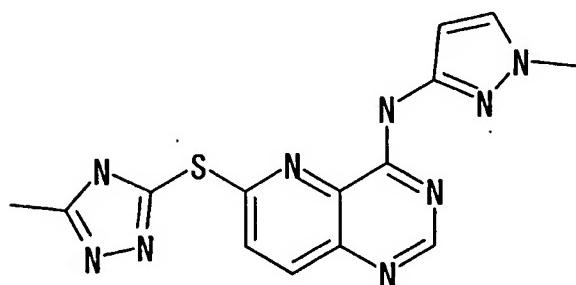


[6 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスルファニル) - ピリド
[3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1H - ピラゾール -
3 - イル) - アミン

実施例 5 7 の化合物は、4-メルカブト-3H-[1, 2, 3]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 90 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 38 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 49 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 98-8. 00 (2H, m), 8. 69 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 326 [M+H] +

実施例 5 8

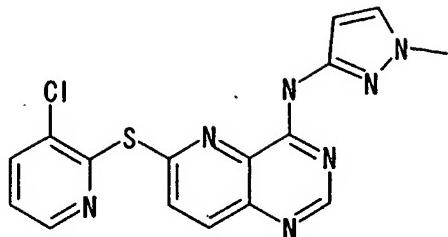


- 10 [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 5 8 の化合物は、3-メルカブト-5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2. 57 (3H, s), 3. 90 (3H, s),
7. 04 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 38 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 62 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 00 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 70 (1H, s)
20 ESI-MS (m/e) : 340 [M+H] +

実施例 5 9



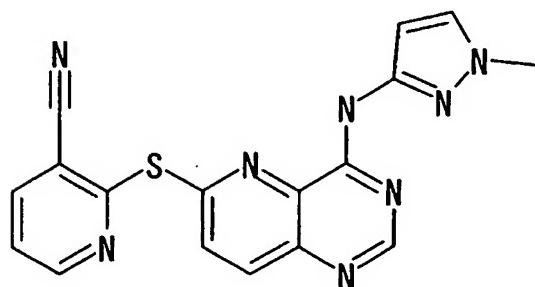
[6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミン

実施例 5 9 の化合物は、3-クロロー 2-メルカプトピリジン、3-アミノ-5-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 86 (3H, s), 6. 98 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 17 - 7. 18 (1H, m), 7. 34 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 74 (1H, dd, J = 8. 2, 1. 6 Hz), 7. 81 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 35 (1H, dd, J = 4. 5, 1. 6 Hz), 8. 75 (1H, s), 9. 24 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 370 [M+H] +

15 実施例 6 0



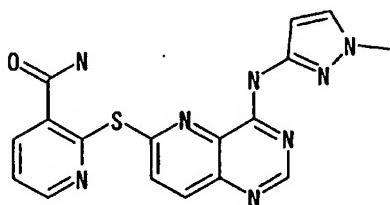
[6-(3-シアノ-3-フェニルプロパン-1-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミン

実施例 6 0 の化合物は、3-シアノ-2-メルカプトピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

5 ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.82 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.63-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48-8.50 (1H, m), 8.76 (1H, s), 8.79-8.79 (1H, m)

10 ESI-MS (m/e) : 361 [M+H] +

実施例 6 1



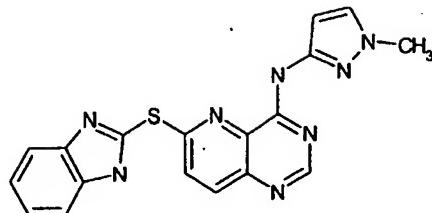
[6 - (3-アミドピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン

15 実施例 6 1 の化合物は、3-カルバモイル-2-メルカプトピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

^1H NMR (CD₃OD) δ : 3.80 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e) : 379 [M+H] +

実施例 6 2



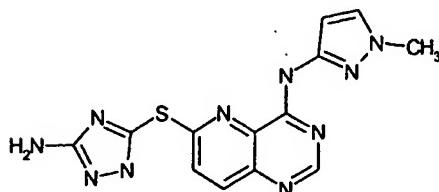
6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イルアミン

5 ルーアミン

実施例 6 2 の化合物は、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 94 (3H, s), 6. 99 (1H, d, J = 3. 1 Hz), 7. 45 - 7. 51 (3H, m), 7. 70 - 7. 73 (2H, m), 7. 99 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 34 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 75 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 375 [M+H]⁺

15 実施例 6 3



6-[(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イルアミン

- 20 実施例 6 3 の化合物は、5-アミノ-3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これ

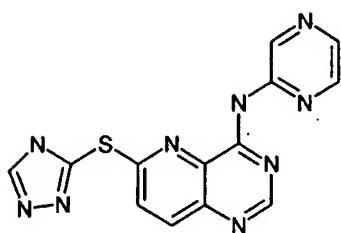
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 89 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 59 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 68 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 03 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 63 (1H, s)

5

ESI-MS (m/e) : 341 [M+H]

実施例 6 4



N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス

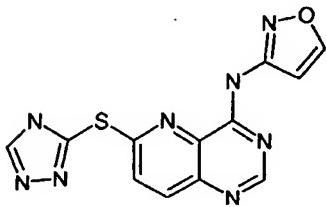
10 ルファニル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 4 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 77 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 15 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 39 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 45-8. 48 (1H, m), 8. 75 (1H, s), 8. 84 (1H, s), 9. 99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 324 [M+H]

20 実施例 6 5



N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-

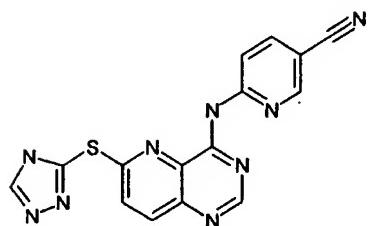
3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イルアミン

実施例 6 5 の化合物は、3-メルカブト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3-アミノオキサゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 37 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 65 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 72 (1H, s), 8. 75 (1H, s)

10 ESI-MS (m/e) : 313 [M+H]

実施例 6 6

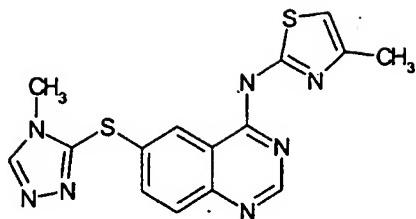
6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル

15 実施例 6 6 の化合物は、3-メルカブト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-5-シアノピリジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO-d6) δ : 7. 72-7. 75 (1H, m), 8. 24 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 39-8. 41 (1H, m), 8. 80 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 85-8. 93 (2H, m), 9. 62 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 348 [M+H]

実施例 6 7

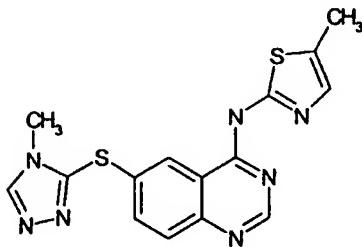


(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6- (4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イルーアミン

実施例 6 7 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-4-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 H NMR (CDCl_3) δ : 2. 40 (3H, s), 3. 66 (3H, s),
 6. 55 (1H, s), 7. 64 (2H, b r s), 8. 25 (1H, b r s),
 10 8. 31 (1H, s), 8. 46 (1H, s)
 E S I -MS (m/e) : 354 [$M+H$] ⁺

実施例 6 8



(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6- (4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イルーアミン

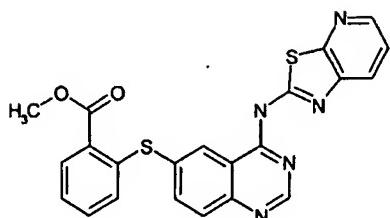
実施例 6 8 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

20 1 H NMR (CDCl_3) δ : 2. 43 (3H, s), 3. 65 (3H, s),
 7. 13 (1H, s), 7. 62 (2H, b r s), 8. 25 (1H, b r s),

8. 31 (1H, s), 8. 46 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 354 [M+H]⁺

実施例 6 9



5 6-(メチルベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]

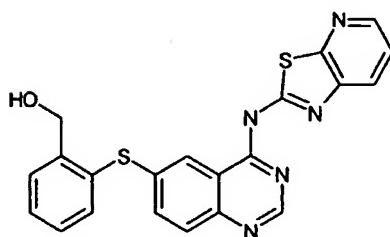
ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン

実施例 6 9 の化合物は、2-メルカブト-安息香酸メチル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 99 (3H, s), 6. 96 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23-7. 27 (1H, m), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 44-7. 48 (1H, m), 7. 91 (1H, br s), 8. 02-8. 08 (4H, m), 8. 45-8. 46 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例 7 0



6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]

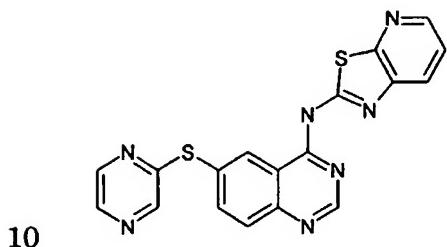
20 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン

実施例 7 0 の化合物は、2-ヒドロキシメチルチオフェノール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを

用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 4. 83 (2H, s), 7. 32 (1H, t, J = 7. 2 Hz), 7. 46–7. 48 (3H, m), 7. 57 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 67 (1H, d, J = 7. 2 Hz), 7. 72 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 04 (1H, b r s), 8. 37 (1H, b r s), 8. 43 (1H, b r s), 8. 67 (1H, b r s)
ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]⁺

実施例7 1

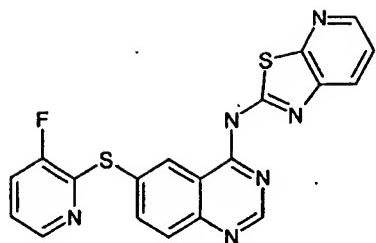


6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-2-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン

実施例7 1の化合物は、2-メルカプトピラジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実
15 施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ : 7. 51–7. 54 (1H, m), 7. 97 (1H, b r s), 8. 07–8. 34 (3H, m), 8. 48–8. 52 (3H, m), 8. 60 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 99 (1H, b r s)
20 ESI-MS (m/e) : 390 [M+H]⁺

実施例7 2

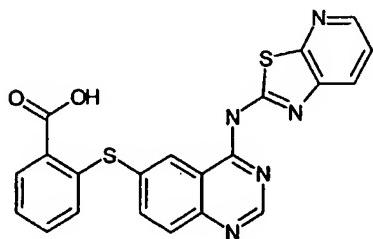


6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 7 2 の化合物は、3 - フルオロ - 2 - メルカブト - ピリジン、チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン及び4, 6 - ジクロロ - ピリド [3, 2 - d] ピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 7. 21 - 7. 25 (1H, m), 7. 43 - 7. 48 (3H, m), 7. 86 - 7. 96 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J = 7. 2 Hz), 8. 21 - 8. 24 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 73 (1H, d, J = 1. 6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]⁺

実施例 7 3



15 6 - (ベンゾエート - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

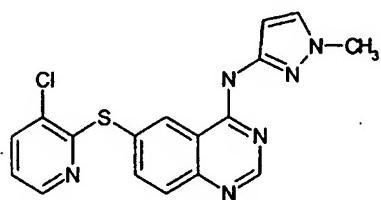
実施例 7 3 の化合物は、2 - メルカブト - 安息香酸、チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン及び4 - クロロ - 6 - ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (DMSO) δ : 6. 89 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 28

(1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 39 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 55 (1H, dd, J = 8. 0, 4. 8 Hz), 7. 95–8. 08 (4H, m), 8. 52 (1H, dd, J = 4. 8, 1. 6 Hz), 8. 90 (1H, br s), 9. 13 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 432 [M+H]⁺

実施例 7 4



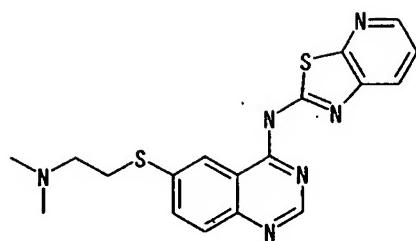
6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

10 実施例 7 4 の化合物は、3-クロロ-2-メルカプトピリジン、3-アミノ-1-メチルピラゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 88 (1H, s), 6. 88 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 07–7. 10 (1H, m), 7. 43 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 69 (1H, dd, J = 8. 0, 1. 6 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 90 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 0 Hz), 8. 20 (1H, dd, J = 4. 8, 1. 6 Hz), 8. 49 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 69 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 369 [M+H]⁺

実施例 7 5

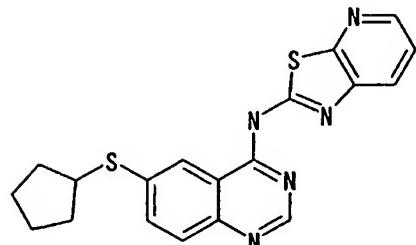


[6-(2-(ジメチルアミノ)エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 7 5 の化合物は、2-(ジメチルアミノ)エタンチオール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを
5 用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 2. 86 (6H, s), 3. 36–3. 38 (2H, m), 3. 53–3. 56 (2H, m), 7. 54 (1H, dd, J=4. 0, 8. 0 Hz), 7. 89 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 98 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 13 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 51 (1H, d, J=4. 0 Hz), 8. 69 (1H, s), 8. 92 (1H, s), 9. 58 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 383 [M+H]⁺

実施例 7 6



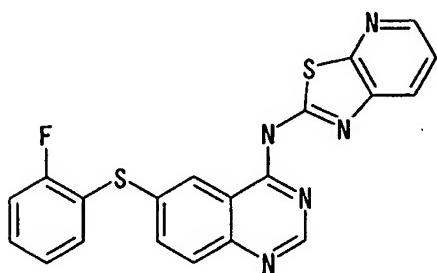
15 [6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 7 6 の化合物は、シクロペンタンチオール、チアゾロ[5, 4-b]ピリ
ジン-2-イルアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施

例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 1. 57–1. 78 (6H, m), 2. 19–2. 23 (2H, m), 4. 04–4. 07 (1H, m), 7. 53–7. 57 (1H, m), 7. 83–7. 88 (2H, m), 8. 11–8. 14 (1H, m), 8. 49–8. 51 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 94 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例 7 7



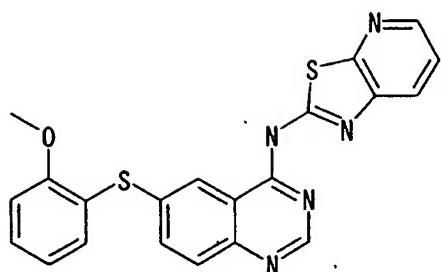
[6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

10 [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミン

実施例 7 7 の化合物は、2-フルオローチオフェノール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹ HNMR (DMSO) δ 7. 26–7. 30 (1H, m), 7. 36–7. 41 (1H, m), 7. 46–7. 52 (3H, m), 7. 56–7. 84 (2H, m), 8. 04–8. 09 (1H, m), 8. 45–8. 50 (1H, m), 8. 72–8. 88 (1H, m), 8. 93 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]⁺

20 実施例 7 8

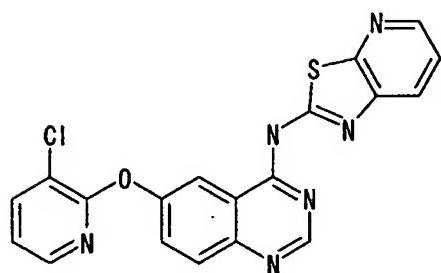


[6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン

実施例 7 8 の化合物は、2-メトキシチオフェノール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 3.83 (3H, s), 6.99–7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40–7.44 (1H, m), 7.52–7.58 (1H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 7.82–7.88 (1H, m), 8.06–8.12 (1H, m), 8.48–8.54 (1H, m), 8.72–8.78 (1H, m), 8.92–8.99 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]⁺

実施例 7 9



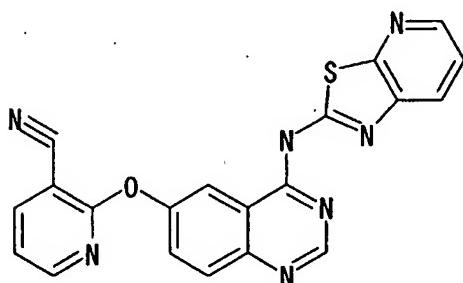
15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン

実施例 7 9 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用い

て、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 7.30 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz),
 7.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.91 (1H, dd, J
 5 = 2.4, 8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08-
 8.10 (1H, m), 8.15-8.20 (2H, m), 8.51 (1H, d
 d, J=1.2, 4.8Hz), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]⁺

実施例80



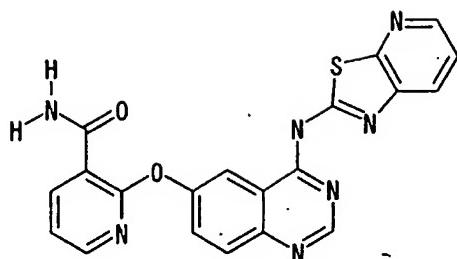
10 [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例80の化合物は、3-シアノ-2-クロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO) δ 7.41 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz),
 7.52 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.94-8.02 (2H,
 m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.44 (1H, dd, J=1.6,
 4.8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.52
 20 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.98
 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 398 [M+H]⁺

実施例81



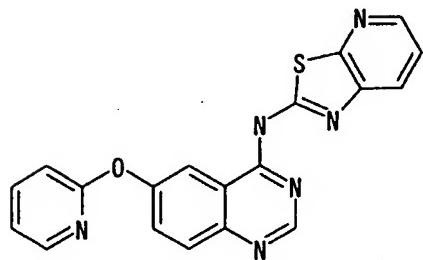
[6-(3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン

実施例 8 1 の化合物は、3-カルバモイル-2-クロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (DMSO) δ 7.30–7.33 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.80–7.87 (2H, m), 7.90–7.97 (2H, m), 7.99–8.04 (1H, m), 8.23–8.27 (2H, m), 8.40–8.44 (1H, m), 8.50–8.56 (1H, m), 8.84–8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

実施例 8 2



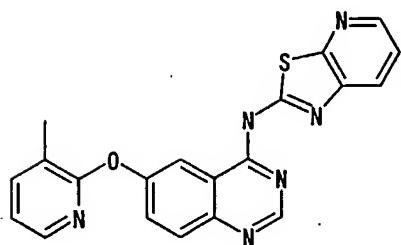
[6-(ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン

実施例 8 2 の化合物は、2-フルオロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせる

ことにより製造した。

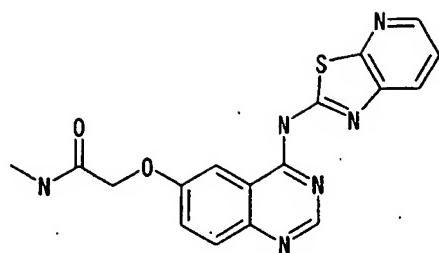
¹ HNMR (DMSO) δ 7. 24 – 7. 27 (2H, m), 7. 54 (1H, dd, J = 4. 8, 8. 0 Hz), 7. 84 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 7. 96 – 8. 00 (2H, m), 8. 07 – 8. 09 (1H, m),
5 8. 22 – 8. 24 (1H, m), 8. 50 – 8. 51 (2H, m), 8. 99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]⁺



実施例 8 3

- [6 – (3 – メチルピリジン – 2 – イルオキシ) – キナゾリン – 4 – イル] – チ
10 アゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン
- 実施例 8 3 の化合物は、2 – クロロ – 3 – メチルピリジン、チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン及び4 – クロロ – 6 – ヒドロキシ – キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。
- 15 ¹ HNMR (DMSO) δ 2. 45 (3H, s), 7. 19 – 7. 22 (1H, m), 7. 59 – 7. 62 (1H, m), 7. 83 – 7. 85 (1H, m), 7. 93 – 7. 95 (2H, m), 8. 03 – 8. 06 (2H, m), 8. 34 – 8. 35 (1H, m), 8. 58 – 8. 59 (1H, m), 9. 10 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]⁺
- 20 実施例 8 4

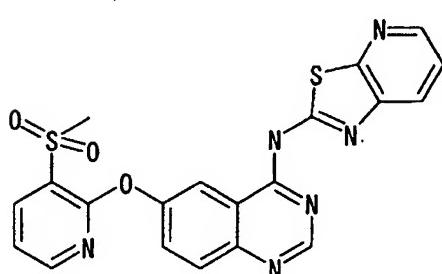


[6-(メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例8 4の化合物は、2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-5
キナゾリンを用いて、実施例2 2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (DMSO) δ 2.73 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.72 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.71–7.74 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12–8.13 (1H, m), 8.20–8.24 (1H, m), 8.50–8.51 (1H, m), 8.92 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 367 [M+H]⁺

実施例8 5

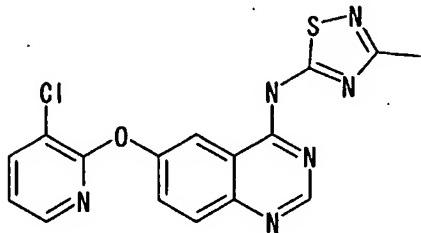


[6-(3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例8 5の化合物は、2-クロロ-3-メチルスルホニルピリジン、及びを用いて、実施例9 5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹ HNMR (DMSO) δ 3. 55 (3H, s), 7. 49–7. 55 (2H, m), 7. 96–8. 10 (3H, m), 8. 44 (1H, dd, J = 2. 0, 7. 6 Hz), 8. 48–8. 51 (2H, m), 8. 64 (1H, s), 9. 01 (1H, s)
- 5 ESI-MS (m/e) : 451 [M+H]⁺

実施例 8 6

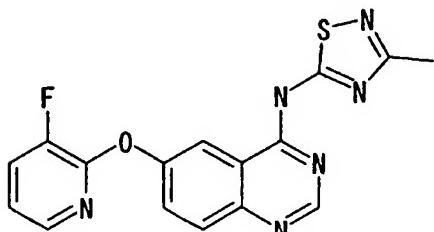


[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 8 6 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹ HNMR (CDCl₃) δ 2. 58 (3H, s), 7. 09–7. 12 (1H, m), 7. 76–7. 78 (1H, m), 7. 86–7. 89 (1H, m), 8. 04–8. 08 (2H, m), 8. 19 (1H, s), 8. 98 (1H, s)
- 15 ESI-MS (m/e) : 371 [M+H]⁺

実施例 8 7

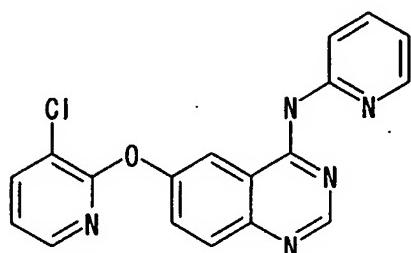


[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルーアミン

実施例 8 7 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ 2.56 (3H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.99 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 355 [M+H]⁺

実施例 8 8

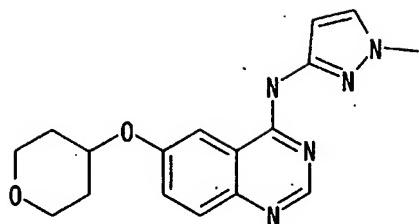


[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-2-ピリジン-2-イルーアミン

実施例の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノピリジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 7.07 (1H, dd, J=7.6, 4.9 Hz), 7.25-7.25 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 8.07-8.10 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.78 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 350 [M+H]⁺

実施例 8 9

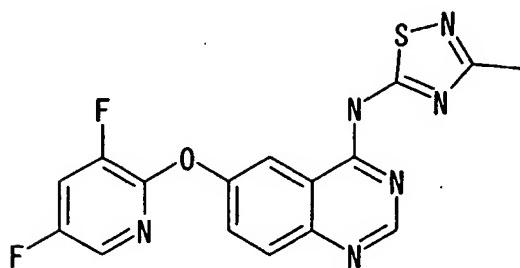


[6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 8 9 の化合物は、4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-フラン、3-ア
5 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾ
リンを用いて、実施例 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
を組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 79 – 1. 82 (2H, m), 2. 1.5 – 2.
10 1.8 (2H, m), 3. 73 – 3. 75 (2H, m), 3. 91 (3H, s),
3. 97 – 4. 03 (2H, m), 5. 00 – 5. 02 (1H, m), 6. 9
1 – 6. 93 (1H, m), 7. 39 – 7. 40 (1H, m), 7. 52 (1H,
d d, J = 9. 2, 2. 5 Hz), 8. 02 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 8.
25 (1H, s), 8. 60 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 326 [M+H]⁺

15 実施例 9 0



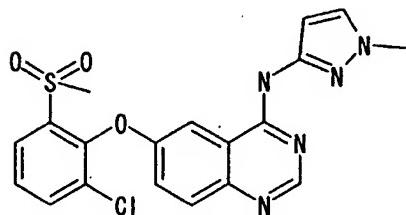
[6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 9 0 の化合物は、2, 3, 5-トリフルオロピリジン、5-アミノ-3-

メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 47–7. 49 (1H, m), 7. 77 (1H, dd, J=9. 0, 2. 5Hz), 7. 90 (1H, d, J=2. 5Hz), 8. 09 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 16 (1H, d, J=2. 5Hz), 9. 00 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]⁺

実施例91

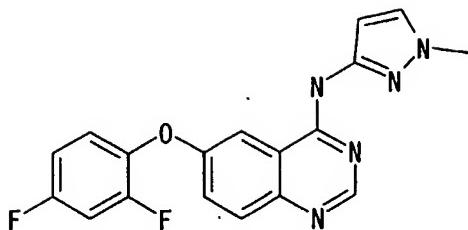


10 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例91の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-メチルスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 31 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 78 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 31 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 45–7. 55 (2H, m), 7. 79 (2H, dd, J=8. 0, 1. 7Hz), 7. 95 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 08 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7Hz), 8. 63 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]⁺

実施例92

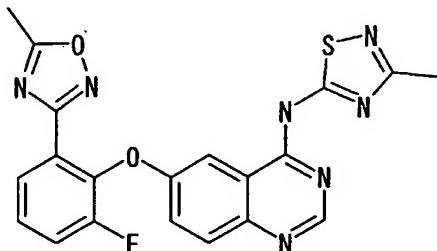


[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-アミン

実施例92の化合物は、1, 2, 4-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹H NMR (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.86-7.00 (3H, m), 7.19-7.34 (2H, m), 7.57-7.79 (3H, m), 8.77 (1H, s)
- ESI-MS (m/e) : 354 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

実施例93



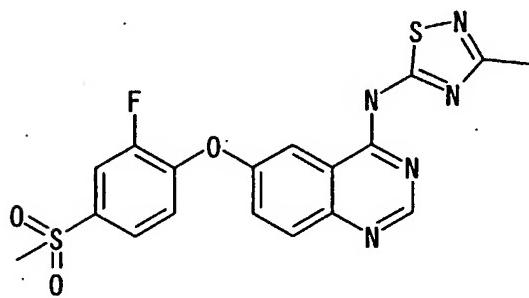
[6-(2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-1-yl)phenoxy)-2-methyl-4H-pyran-4-イル]-3-methyl-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルアミン

- 実施例93の化合物は、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造

した。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 63 (3H, s), 1. 69 (3H, s), 6. 68-6. 70 (2H, m), 6. 91 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7 Hz), 6. 98-7. 00 (1H, m), 7. 07-7. 09 (1H, m), 7. 14-7. 15 (1H, m), 7. 99 (1H, s)
 5 ESI-MS (m/e) : 436 [M+H]⁺

実施例94

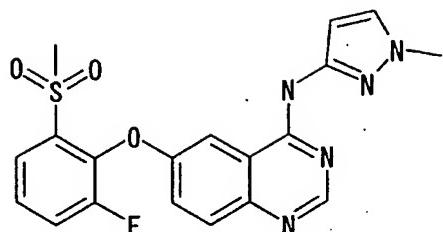


[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

10 実施例94の化合物は、1, 2-ジフルオロ-4-メタンスルホニルベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 2. 57 (3H, s), 3. 16 (3H, s),
 15 7. 33-7. 35 (1H, m), 7. 72 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7 Hz), 7. 81-7. 83 (1H, m), 7. 88-7. 91 (2H, m), 8. 10 (1H, d, J=9. 0 Hz), 9. 00 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 432 [M+H]⁺

実施例95



[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン

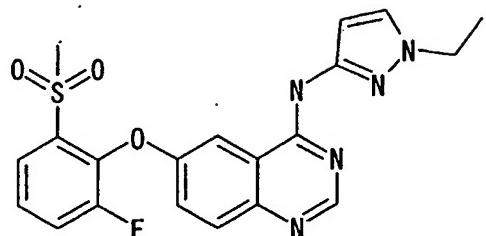
1, 2-ジフルオロ-3-ヨードベンゼン1. 70 g (7. 08 mmol), メタンスルホン酸ナトリウム2. 17 g (21. 2 mmol) とヨウ化銅4. 0 5 g (21. 2 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド(50 ml) 中、1 11度で20時間加熱攪拌した。反応液をろ別後、ろ液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2: 1)により精製し、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン9. 87 10 mg (収率: 72%) を無色透明溶液として得た。

tert-ブロキシカリウム3. 20 mg (2. 857 mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(2. 4 ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール2. 50 mg (1. 033 mmol) 及び得られたスルホン体4. 24 mg (2. 219 mmol)) を加えた後、15 77度で12時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取HPLC (0. 1% TFA含有水: アセトニトリル=90: 10→10: 90) により精製し、表題化合物1. 20 mg (収率: 28%) を黄色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 3. 32 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 87 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 36 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 51–7. 54 (2H, m), 7. 71 (1H, dd, J=9. 0, 2. 7 Hz), 7. 82 (1H, d, J=2. 7 Hz), 7. 93–7. 95 (1H, m), 8. 12 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 76 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 414 [M+H]⁺

実施例 9 6



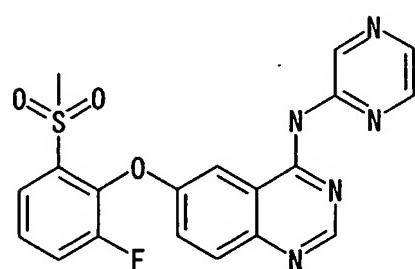
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミン

5 実施例 9 6 の化合物は、1, 2-ジフルオロー-3-メタンスルホニルベンゼン、
3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾール及び4-クロロー-6-ヒドロキシ-
キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.30 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49-7.57 (3H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.58 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 428 [M+H]⁺

実施例 9 7



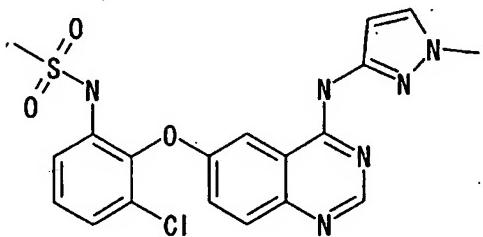
15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イルアミン

実施例 9 7 の化合物は、1, 2-ジフルオロー-3-メタンスルホニルベンゼン、
2-アミノピラジン及び4-クロロー-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実

施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 31 (3H, s), 7. 48–7. 53 (3H, m), 7. 85–7. 96 (3H, m), 8. 31–8. 34 (2H, m),
5 8. 57 (1H, s), 9. 31 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]⁺

実施例98

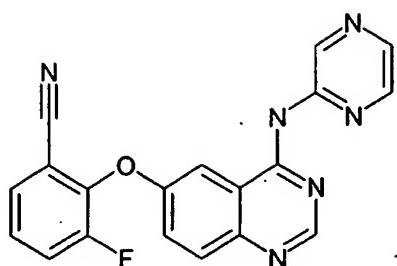


[6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリ
ン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

10 実施例98の化合物は、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO-d₆) δ : 2. 95 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 74 (1H, s), 7. 40–7. 42 (1H, m), 7. 47–7. 49 (1H, m), 7. 60 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 70–7. 72 (2H, m), 7. 87 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 79 (1H, s), 9. 71 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 445 [M+H]⁺

20 実施例99



3-フルオロ-2-(4-[2-(4-フлуオロフェノキシ)ベンジル]アミノ)キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

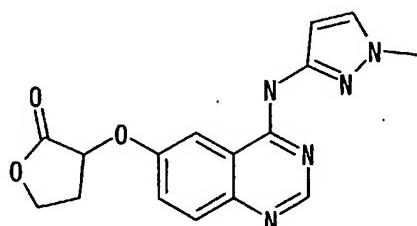
4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン3. 50 g (15. 8 mmol) のトルエン溶液 (180 ml) に2-アミノピラジン2. 20 g (23. 7 mmol)、2, 2-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1-ビナフチル0. 49 g (0. 8 mmol)、炭酸セシウム10. 2 g (31. 5 mmol)、及びトリスジベンジリデンアセトンパラジウム0. 82 g (0. 8 mmol) を加えた後、111度で20時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン100 mlとメタノール100 mlを加えた溶液にアンモニア水10 mlを加え30分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル溶液で攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イルアミンを1. 63 g (収率: 43%) を黄色固体として得た。

t e r t - プトキシカリウム89 mg (0. 75 mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体60 mg (0. 25 mmol) 及び1, 2-ジフルオロベンゾニトリル105 mg (0. 75 mmol) を加えた後、室温で45分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=9: 1) により精製し、表題化合物3. 6 mg (収率: 40%) を黄色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ: 7. 57-7. 59 (1H, m), 7. 87-7. 92 (4H, m), 8. 09-8. 12 (1H, m), 8. 34-8. 37 (1H, m), 8. 43-8. 43 (1H, m), 8. 70-8. 72 (1H, m), 9. 55 (1H, s), 10. 64 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 359 [M+H]⁺

実施例 100



[6-(ブチルラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-
メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

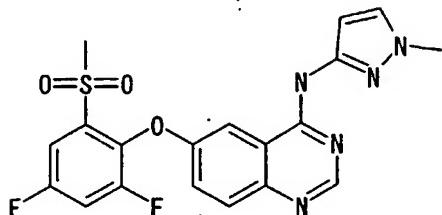
4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン 77 mg (0. 43 mmol), 2-
 5 ヒドロキシ-ブチルラクトン 131 mg (1. 28 mmol) 及びトリフェニル
 ホスフィン 336 mg (1. 28 mmol) を THF 7 ml に溶解し、ジエチル
 アゾジカルボキシレート 558 mg (1. 28 mmol) を室温で加えた。反応
 液をさらに室温で 10 時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有
 機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 10 (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、4-クロロ-6-(ブチルラ
 クトン-2-イルオキシ)-キナゾリンを得た。

得られたクロロ体と 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン 60 mg (0.
 147 mmol) をフェノール (0. 2 ml) 中、140 度で 30 分間加熱攪拌
 15 した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し
 た。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0. 1% T
 FA 含有水:アセトニトリル = 90 : 10 → 10 : 90) により精製し表題化合
 物を 1 mg (収率: 1%) を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 2. 39 - 2. 44 (1H, m), 2. 95 - 2.
 96 (1H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 39 - 4. 46 (1H, m),
 20 4. 51 - 4. 53 (1H, m), 5. 35 - 5. 38 (1H, m), 6. 7
 3 - 6. 75 (1H, m), 7. 32 - 7. 33 (1H, m), 7. 52 - 7.
 53 (1H, m), 7. 85 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 17 (1H,
 s), 8. 51 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 326 [M+H]⁺

実施例 101



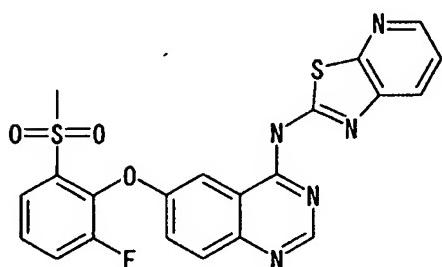
[6-(2,4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 101 の化合物は、1, 2, 5-トリフルオロ-6-(メタシスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.69 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.33-8.36 (2H, m), 9.08 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 432 [M+H]⁺

実施例 102



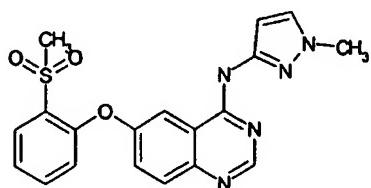
- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン
tert-ブロキシカリウム 120 mg (0.61 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に (6-ヒドロキシキナゾリン-4-イ

ル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 100 mg (0. 3
4 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロー-3-メタンスルホニルベンゼン 116 m
g (0. 61 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、
クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカ
5 ゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、
表題化合物 8 1 mg (収率 : 51%) を黄色固体として得た。

¹ HNMR (DMSO-d6) δ : 3. 41 (3H, s), 7. 47-7. 48
(1H, m), 7. 67-7. 69 (1H, m), 7. 83-7. 85 (1H,
m), 7. 92-7. 97 (5H, m), 8. 43-8. 44 (1H, m), 8.
10 87 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]⁺

実施例 103



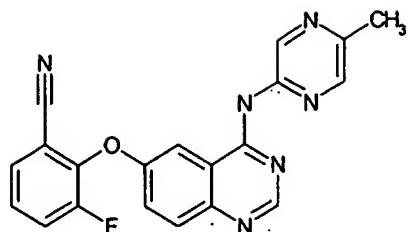
15 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 103 の化合物は、2-メチルスルホニルフルオロベンゼン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 39 (3H, s), 3. 87 (3H, s),
20 6. 70 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 41 (1
H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 56 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 6
9-7. 73 (2H, m), 7. 88 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 0
7-8. 10 (1H, m), 8. 12 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 54
(1H, s)

25 ESI-MS (m/e) : 396 [M+H]

実施例 104

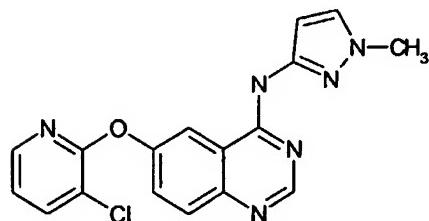


3-フルオロ-2-〔(4-〔(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ〕キナゾリン-6-イル〕オキシ〕ベンゾニトリル

実施例 157 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、2-アミノ-5-5-メチルピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 49 (3H, s), 7. 59-7. 61 (1H, m), 7. 87-7. 97 (4H, m), 8. 15 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 37-8. 40 (1H, m), 8. 76-8. 79 (1H, m), 9. 28 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]⁺

実施例 105



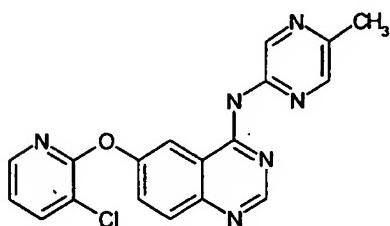
15 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

水素化ナトリウム（含 60%）33 mg (1. 375 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (7 ml) に 4-〔(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ〕キナゾリン-6-オール 80 mg (0. 332 mmol) 及び 2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル 147 mg (0. 993 mmol) を加えた後、130 度で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽

出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=9:1）により精製し、表題化合物6.0mg（收率：51%）を無色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.88 (3H, s), 6.79 (1H, m),
 5 7.09–7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.
 64 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.86–7.90 (2H,
 m), 8.04 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.07 (1H, d,
 J=2.0Hz), 8.59 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 353 [M+H]⁺

10 実施例106

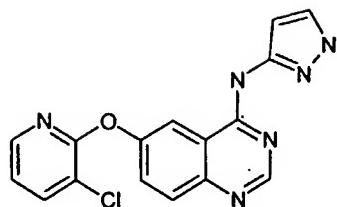


6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イルアミン

実施例106の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 2.58 (3H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz),
 20 7.91 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=2.4Hz), 8.27 (1H, s), 9.72 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 365 [M+H]⁺

25 実施例107

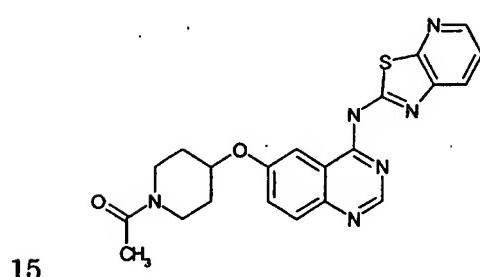


6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-4-イルアミン

実施例 107 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7.12 - 7.16 (1H, m), 7.59 (1H, br s), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 339 [M+H]⁺

実施例 108



6-(アセチルピリジン-4-イル)オキシ-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルアミン

実施例 108 の化合物は、4-ヒドロキシ-1-アセチルピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.05 - 2.

19 (2H, m), 3.54-3.69 (2H, m), 3.79-4.68 (2H, m), 4.87-4.91 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.0Hz), 7.97 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.8, 1.2Hz), 8.66 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 421 [M+H]⁺

実施例109



10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イルアミン

実施例109の化合物は、2-クロロピラジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4Hz), 8.17-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.8Hz), 8.53 (1H, d, J=1.2Hz), 8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 320 [M+H]⁺

実施例110

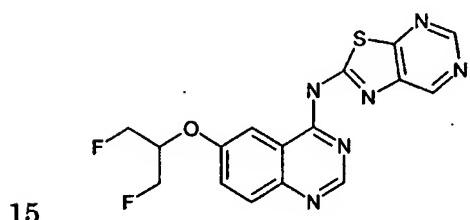


N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルオキシ) キナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 110 の化合物は、4 - クロロピリミジン、3 - アミノ - 1 - メチル - 1
5 H - ピラゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3. 88 (3H, s), 6. 83 (1H, b r s), 7. 15 (1H, d, J=5. 2Hz), 7. 46 (1H, b r s), 7.
10 6. 6 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 92 (1H, d, J=8. 8Hz),
8. 16 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 64 - 8. 66 (2H, m), 8.
75 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 320 [M+H]⁺

実施例 111



6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エトキシ] - N - [1, 3] チア
ゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

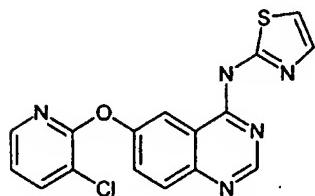
実施例 111 の化合物は、2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エタノール、
チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン及び4 - クロロ - 6 - ヒド
20 ロキシキナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 4. 71 - 4. 82 (2H, m), 4. 83 - 4.
91 (2H, m), 5. 05 - 5. 14 (1H, m), 7. 61 - 7. 64 (1

H, m), 7.07–7.10 (1H, m), 7.83 (1H, br s), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80 (1H, br s), 8.94 (1H, s), 9.04 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 375 [M+H]⁺

5 実施例112



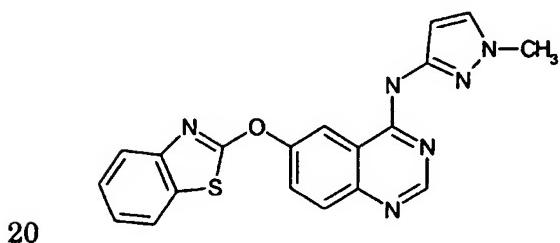
6-[3-(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン

10 実施例112の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノーチアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7.08–7.13 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.69–7.74 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=6.0, 2.0 Hz), 7.91–7.94 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=4.8, 2.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

実施例113



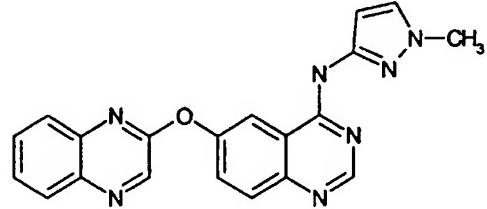
20

6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン

実施例 113 の化合物は、2-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.41–7.46 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.68 (1H, s)
- 10 ESI-MS (m/e) : 375 [M+H]⁺

実施例 114

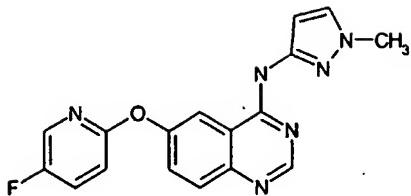


N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イルアミン

- 15 実施例 114 の化合物は、2-クロロキナゾリン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57–7.79 (3H, m), 7.90–7.95 (1H, m), 8.06–8.09 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, br s), 8.78 (1H, s)
- 20 ESI-MS (m/e) : 370 [M+H]⁺

- 25 実施例 115

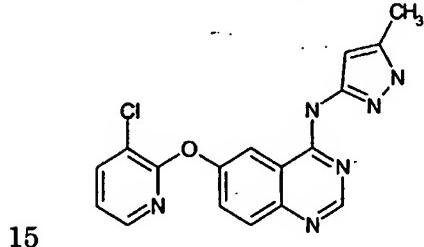


6 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 115 の化合物は、2, 5 - ジフルオロピリジン、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 88 (3H, s), 6. 78 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 10 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 8 Hz), 7. 48 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 62 - 7. 66 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 03 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 61 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例 116



15

6 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン

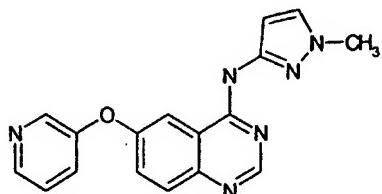
実施例 116 の化合物は、2, 3 - ジクロロピリジン、3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、20 実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 33 (3H, s), 7. 09 - 7. 12 (1

H, m), 7.66 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz); 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J=5.2, 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 353 [M+H]⁺

5 実施例 117



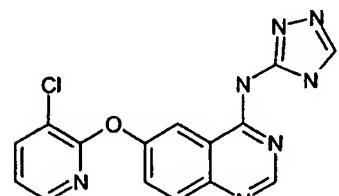
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルーアミン

実施例 117 の化合物は、3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 319 [M+H]⁺

実施例 118



6-[3-(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン

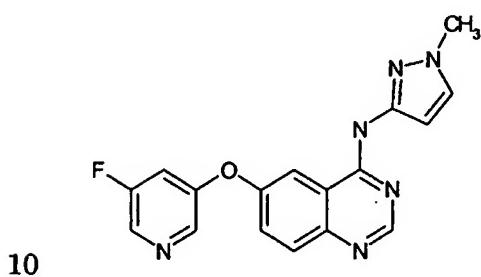
実施例 118 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-4H-[1,

2, 4] トリアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 10 - 7. 13 (1H, m), 7. 69 (2H, br), 7. 88 (2H, br), 7. 90 (1H, dd, J = 7. 6, 1. 6 Hz), 8. 05 (1H, dd, J = 4. 8, 1. 6 Hz), 8. 22 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 340 [M+H]⁺

実施例119



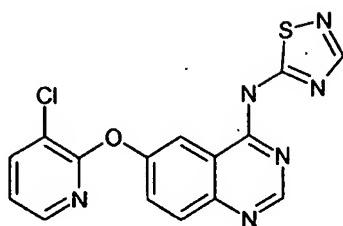
6-[5-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

実施例119の化合物は、3, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 87 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 32 - 7. 36 (1H, m), 7. 51 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 66 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 7. 90 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 29 - 8. 30 (2H, m), 8. 59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例120



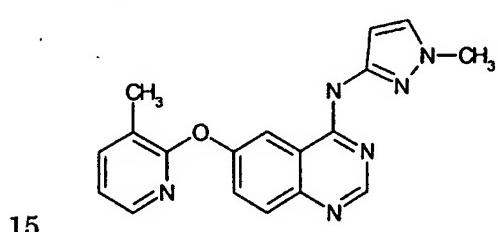
6 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - [1, 2, 4] - チア
ジアゾール - 5 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 120 の化合物は、2, 3 - ジクロロピリジン、3 - アミノ - [1, 2,
5] チアジアゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実
施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
とにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 7. 14 - 7. 18 (1H, m), 7. 74 - 7.
10 7. 77 (1H, m), 7. 93 - 7. 96 (1H, m), 8. 00 (1H, d, J
= 8. 4 Hz), 8. 05 - 8. 06 (1H, m), 8. 33 - 8. 34 (1H,
m), 8. 36 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 91 (1H, d, J = 1.
2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]⁺

実施例 121



15 N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(3 - メチルピリジ
ン - 2 - イル) オキシ] キナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 121 の化合物は、2 - クロロ - 3 - メチルピリジン、3 - アミノ - 1 -
メチル - 1 H - ピラゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用い
て、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わ
せることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 2. 42 (3H, s), 3. 87 (3H, s),
6. 82 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 04 - 7. 08 (1H, m), 7.

4.6 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=7.2, 1.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96-7.99 (2H, m), 8.61 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 333 [M+H]⁺

実施例122



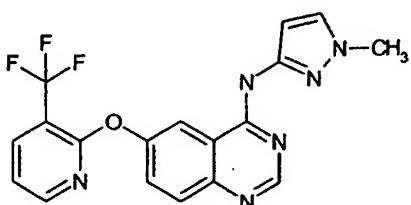
6-{[3-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-
メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

10 実施例122の化合物は、2-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.86 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.11 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.06-8.09 (2H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.66 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 369 [M+H]⁺

実施例123



N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}キナゾリン-4-イルアミン

実施例123の化合物は、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-5キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 87 (3H, s), 6. 89 (1H, br s), 7. 21-7. 24 (1H, m), 7. 42 (1H, br s), 7. 66 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 90 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 07-8. 11 (2H, m), 8. 30 (1H, d, J=3. 6Hz), 8. 67 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]⁺

実施例124



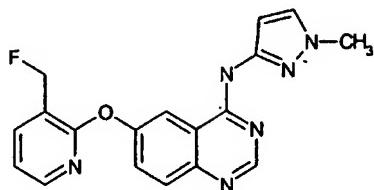
15 [2-{[4-{[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ]ピリジン-3-イル]メタノール

実施例124の化合物は、2-クロロ-3-ヒドロキシメチルピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-5キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 87 (3H, s), 4. 85 (2H, s), 6. 81 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 13-7. 16 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8. 0, 2. 0Hz), 7. 86 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 96 (1H, dd, J=6. 4, 2. 0Hz), 8. 01 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 03 (1H, dd, J=4. 8, 2. 0Hz), 8. 62 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 349 [M+H]⁺

実施例 125

6 - { [3 - (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} - N - (1 - メ5 チル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン

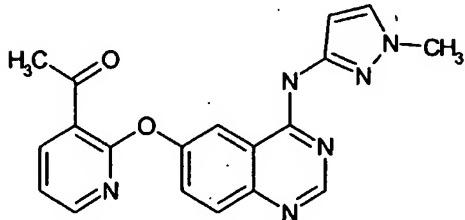
実施例 125 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロメチルピリジン、3-アミノ-1-メチル-1 H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3. 87 (1H, s), 5. 64 (2H, d, J = 4. 7 Hz), 6. 84 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 16 - 7. 19 (1H, m), 7. 45 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 65 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 93 (1H, d, J = 6. 4 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8.

15 13 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 64 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 351 [M+H]⁺

実施例 126

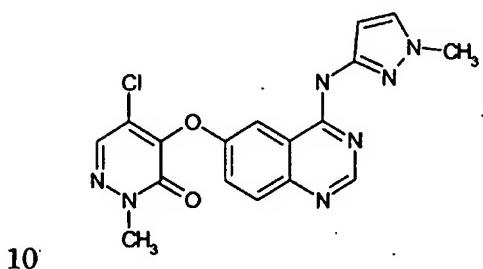
1 - [2 - ({4 - [(1 - メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ20 ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン

実施例 126 の化合物は、3-アセチル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1 H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを

用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 83 (3H, s), 3. 88 (3H, s),
 6. 87 (1H, b r), 7. 20-7. 24 (1H, m), 7. 43 (1H,
 5 d, J=2. 4Hz); 7. 65 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 90 (1
 H, d, J=8. 8Hz), 8. 10 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 2
 6-8. 30 (2H, m), 8. 63 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 361 [M+H]⁺

実施例127



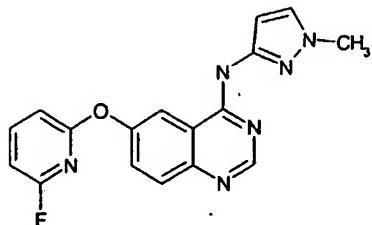
5-クロロ-2-メチル-4-[(4-[{(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例127の化合物は、4, 5-ジクロロ-2-メチル-3(2H)ピリダジノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 82 (3H, s), 3. 87 (3H, s),
 6. 83 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 44 (1H, d, J=2. 4Hz),
 20 7. 61 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 71 (1H, d,
 J=2. 4Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 99 (1H,
 s), 8. 60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 384 [M+H]⁺

実施例128

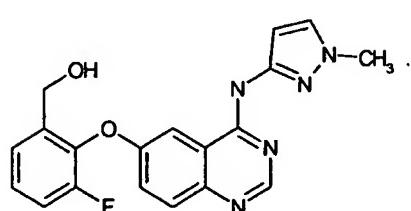


6-[6-(6-fluoropurin-2-yl)oxy]quinoxalin-3(2H)-one-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino derivative

実施例 128 の化合物は、2, 6-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、
5 実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91
10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89-7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.62 ((1H, s))
ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

15 実施例 129



[3-fluoro-2-((4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]phenyl)ethoxy)benzyl]methanol

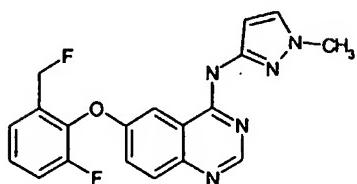
実施例 129 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

150

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 85 (3H, s), 4. 72 (2H, s),
 6. 75 (1H, b.r.), 7. 14–7. 19 (1H, m), 7. 27–7. 33
 (1H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6Hz), 7. 85
 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 41–7. 44 (2H, m), 7. 56
 (2H, b.r.), 7. 79 (1H, b.r.), 8. 55 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 366 [M+H]⁺

実施例130



6-[2-(2,4-difluorophenoxy)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-1-yl]pyrimidin-2-amine

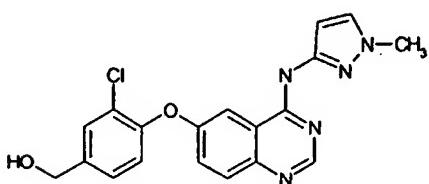
10 1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester

実施例130の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(フルオロメチル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 ¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 85 (3H, s), 5. 47 (2H, d, J=4. 7Hz), 6. 82 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 25–7. 42 (4H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 59 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 59 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 368 [M+H]⁺

実施例131



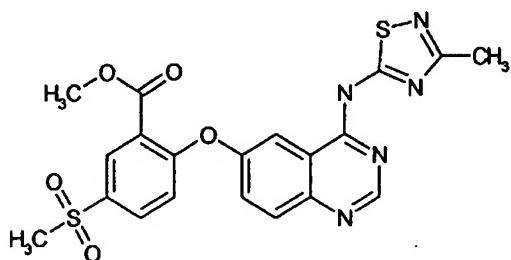
3-chloro-4-[{4-[{(1-methyl-1H-pyrazol-1-yl)methoxy]phenoxy}phenoxy]phenoxy}methanol

ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール

実施例 131 の化合物は、4-フルオロー-3-クロロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 87 (3H, s), 4. 67 (2H, s), 6. 80 (1H, br), 7. 13 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 42 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 52 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 55 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 66 (1H, br), 7. 83 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 58 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 382 [M+H]⁺

実施例 132



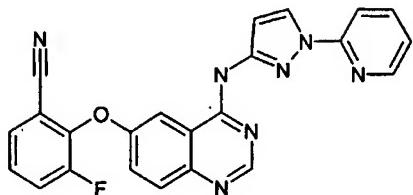
メチル-5-(メチルスルホニル)-2-(4-[(3-メチル-1,2-
15 4]-チアジアゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート

実施例 132 の化合物は、2-フルオロー-5-メチルスルホニル-安息香酸メチルエステル、5-アミノ-3-メチル-1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 55 (3H, s), 3. 19 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 7. 25 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 72 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 8. 03 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 11 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 8 Hz), 8. 58 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 95 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例 133

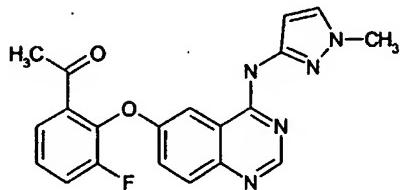
3-フルオロ-2-[(4-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル)オキシ]ベンゾニトリル5 5 3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例 133 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、3-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 ¹H NMR (CD₃OD) δ : 7. 23 - 7. 26 (2H, m), 7. 47 - 7. 51 (1H, m), 7. 43 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 69 (1H, dd, 8. 0, 1. 6 Hz), 7. 60 - 7. 67 (4H, m), 7. 84 - 7. 90 (2H, s), 7. 93 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 41 (1H, d, J = 5. 2 Hz), 8. 52 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 66 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 134

1-[(3-フルオロ-2-[(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル)オキシ]フェニル)エタノン20 20 ル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)フェニル]エタノン

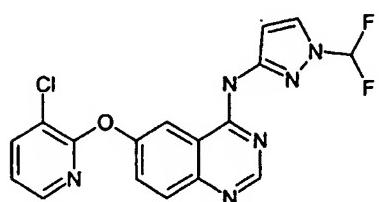
実施例 134 の化合物は、1-(2, 3-ジフルオロフェニル)エタノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 60 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 85 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 37-7. 43 (3H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8Hz), 7. 61 (1H, d, J=2. 5Hz), 7. 69-7. 71 (1H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 378 [M+H]⁺

実施例135



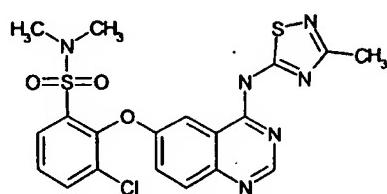
10 6-[3-(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]キナゾリン-4-イルアミン

実施例135の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 12-7. 15 (1H, m), 7. 21 (1H, d, J=2. 8Hz), 7. 31 (1H, t, J=60Hz), 7. 70 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 90-7. 94 (3H, m), 8. 04 (1H, dd, J=4. 8, 1. 6Hz), 8. 17 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]⁺

実施例136



3-クロロ-N, N-ジメチル-2-[{4-[{3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ] ベンゼンスルホンアミド

実施例 136 の化合物は、2, 3-ジクロロ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 54 (3H, s), 2. 92 (6H, s), 7. 53 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 62 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8Hz), 7. 76 (1H, d, J=2. 8Hz), 7. 80 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6Hz), 8. 00 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 02 (1H, dd, J=8. 0, 1. 2Hz), 8. 89 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]⁺

実施例 137

15

6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ]-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イルアミン

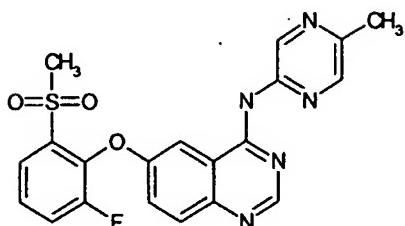
実施例 137 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(エタンスルホニル)ベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1. 34 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 54 (3H, s), 3. 47 (2H, q, J=7. 2Hz), 7. 56 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 65 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 86 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6Hz), 7. 98 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, dd, J=

8. 0, 1. 6 Hz), 8. 89 (1 H, s)

E S I -MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

実施例 138

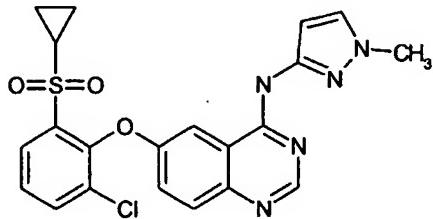


- 5 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イルアミン
 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 2.70 g (12.0 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に 5-メチルピラジン-2-アミン 1.70 g (15.6 mmol)、2, 2-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1-ビナフチル 0.3 10 g (0.6 mmol)、炭酸セシウム 7.80 g (24.0 mmol) 及びトリスジベンジリデンアセトントラジウムを加えた後、111 度で 18 時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 10 0 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え 30 分間攪拌した。反応溶液 15 を濃縮後、得られた残渣をメタノール溶液で一晩攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イルアミンを 1.30 g (収率: 42%) を黄色固体として得た
 t e r t -ブロキシカリウム 57 mg (0.50 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 50 mg (0.20 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロー-3-メタンスルホニルベンゼン 94 mg (0.5 20 mmol) を加えた後、77 度で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水: アセトニトリル = 90:10 → 10:90) により精製し表題化合物 24 mg (収率: 29%) を黄色固体として得た。
- 25 ¹ H NMR (CD₃OD) δ: 2.56 (3 H, s), 3.34 (3 H, s),

7. 54 – 7. 70 (3H, m), 7. 90 – 7. 95 (3H, m), 8. 27
 (1H, s), 8. 70 (1H, s), 9. 61 (1H, s)
 E S I – M S (m/e) : 426 [M+H]⁺

実施例 139

5



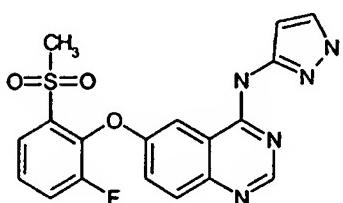
6 – [2 – クロロ – 6 – (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] – N –
 (1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 3 – イル) キナゾリン – 4 – イル – アミン

実施例 139 の化合物は、1, 2 – ジクロロ – 3 – (シクロプロピルスルホニル) ベンゼン、3 – アミノ – 1 – メチル – 1 H – ピラゾール及び4 – クロロ – 6 – ヒドロキシ – キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 10 – 1. 13 (2H, m), 1. 28 – 1.
 31 (2H, m), 2. 97 – 3. 03 (1H, m), 3. 85 (3H, s),
 6. 71 (1H, br), 7. 47 – 7. 55 (3H, m), 7. 68 (1H,
 10 br s), 7. 84 – 7. 87 (2H, m), 7. 98 (1H, dd, J = 8.
 8, 1. 6 Hz), 8. 54 (1H, s)

E S I – M S (m/e) : 456 [M+H]⁺

実施例 140



20 6 – [2 – フルオロ – 6 – (メチルスルホニル) フェノキシ] – N – 1 H – ピラ
 ゾール – 3 – イルキナゾリン – 4 – イル – アミン

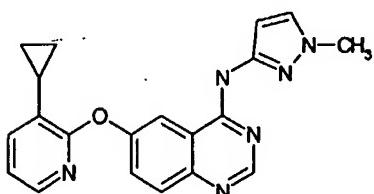
実施例 140 の化合物は、1, 2 – ジフルオロー – 3 – (メチルスルホニル) ベン

ゼン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 35 (3H, s), 7. 48-7. 58 (4H, m), 7. 61 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 77 (1H, brs), 7. 87 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 93 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 65 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]⁺

実施例141

10



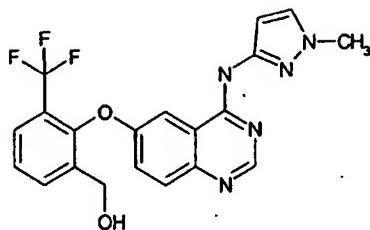
6-[3-(シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

実施例141の化合物は、3-シクロプロピル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 0. 79-0. 89 (2H, m), 1. 03-1. 08 (2H, m), 2. 21-2. 25 (1H, m), 3. 88 (3H, s), 6. 77 (1H, brs), 7. 06-7. 09 (1H, m), 7. 43 (1H, dd, J=7. 4, 1. 6Hz), 7. 49 (1H, brs), 7. 63 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 86 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 93 (1H, dd, J=4. 8, 1. 6Hz), 8. 04 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 359 [M+H]⁺

25 実施例142

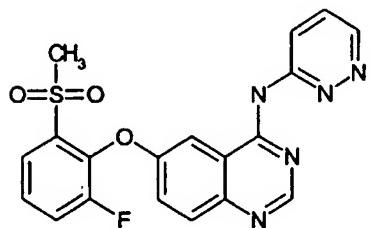


[2 - ([4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール

実施例 14 2 の化合物は、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンメタノール、3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 85 (3H, s), 4. 53 (2H, s),
6. 77 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 41 - 7. 52 (4H, m), 7.
10 7. 72 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 8. 8 Hz),
7. 93 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 56 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

実施例 14 3



15 6 - [2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - ピリダジン - 3 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

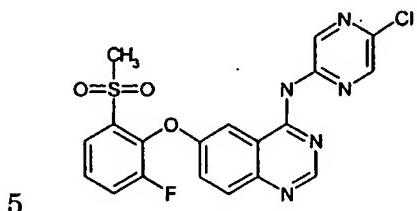
実施例 14 3 の化合物は、1, 2 - ジフルオロ - 3 - (メチルスルホニル) ベンゼン、3 - アミノ - ピリダジン及び4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 37 (3H, s), 7. 51 - 7. 66 (4

H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 – 7.96 (3H, m), 8.64 (1H, br), 8.84 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 412 [M+H]⁺

実施例 144



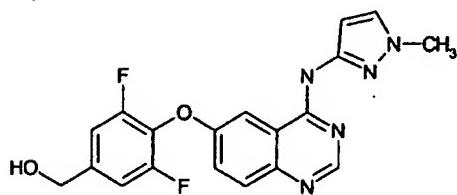
N-(5-クロロピラジン-2-イル)-6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イルアミン

実施例 144 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、2-アミノ-5-クロロピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 H NMR (CD₃OD) δ : 3.37 (3H, s), 7.54 – 7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.84 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例 145



20 [3, 5-ジフルオロ-4-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル]オキシ]フェニル]メタノール

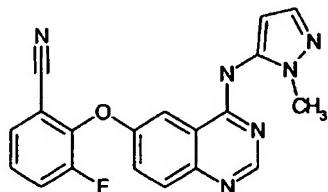
実施例 145 の化合物は、3, 4, 5-トリフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-

キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 83 (3H, s), 4. 65 (2H, s),
 6. 80 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 07–7. 09 (2H, m), 7.
 5 4.2 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 57 (1H, dd, J=8. 8, 2.
 0Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 83 (1H, d, J=8.
 8Hz), 8. 59 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 384 [M+H]⁺

実施例146

10

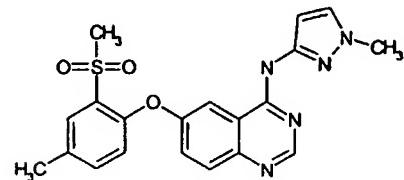


3-フルオロ-2-(4-[{4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例146の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 70 (3H, s), 7. 38–7. 44 (1H, m), 7. 53–7. 60 (3H, m), 7. 66–7. 69 (3H, m),
 8. 00 (1H, d, J=9. 2Hz), 9. 00 (1H, s)
 20 ESI-MS (m/e) : 361 [M+H]⁺

実施例147



6-[4-メチル-2-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチ

ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン

実施例147の化合物は、1-フルオロー-4-メチル-2-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた

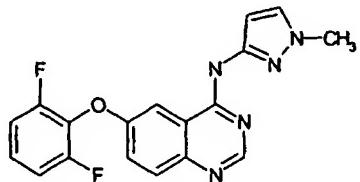
5 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2. 46 (3H, s), 3. 87 (3H, s),
6. 75 (1H, br s), 7. 00 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 49
(1H, br s), 7. 65 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J = 8. 8 Hz),
7. 88 (1H, s), 7. 99 (1H, br s), 8. 59 (1H,

10 s)

ESI-MS (m/e) : 410 [M+H]⁺

実施例148



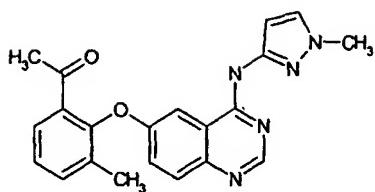
15 6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン

実施例148の化合物は、1, 2, 3-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

20 ¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 80 (3H, s), 7. 03 (2H, t, J = 8. 4 Hz), 7. 14-7. 17 (1H, m), 7. 33 (1H, br),
7. 50-7. 61 (1H, m), 7. 91-7. 94 (2H, m), 8. 02
(1H, br s), 8. 75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 354 [M+H]⁺

25 実施例149



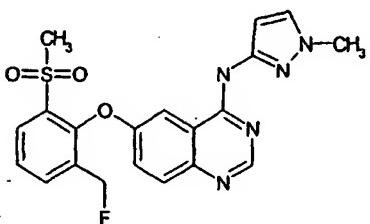
1 - [3 - メチル - 2 - ([4 - [(1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル] オキシ) フェニル] エタノン

t e r t - ブトキシカリウム 8.2 mg (0.732 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - オール 7.1 mg (0.295 mmol) 及び 1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) エタノン 9.0 mg (0.592 mmol) を加えた後、130 度で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 12 : 1) により精製し、表題化合物 6 mg (収率 : 5 %) を無色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.83 (3H, s) 6.90 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.33 - 7.35 (2H, m), 7.45 - 7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

実施例 150



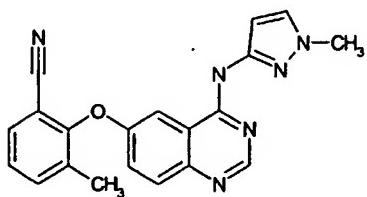
20 6 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - (1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 150 の化合物は、2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) - 3 - (メチ

ルスルホニル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 5.23 (2H, d, J = 4.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8,
 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86-7.91
 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.64 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 428 [M+H]⁺

10 実施例151

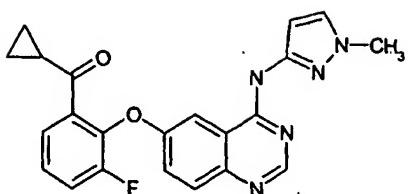


3-メチル-2-[{4-[(1-メチルピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ]ベンゾニトリル

t_{er}t-ブトキシカリウム105mg (0.937mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(5ml)に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール90mg (0.373mmol)及び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル100mg (0.741mmol)を加えた後、110度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=12:1)により精製し、表題化合物31mg (収率: 23%) を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 6.80 (1H, br s), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43-7.
 45 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, J
 = 8.4 Hz), 8.55 (1H, br s)
 ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]⁺

実施例 152

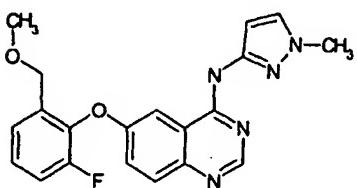


シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン

5 tert-ブトキシカリウム 81 mg (0. 723 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (6 ml) に 4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール 70 mg (0. 290 mmol) 及びシクロプロピル (2, 3-ジフルオロフェニル) メタノン 63 mg (0. 346 mmol) を加えた後、110 度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率 : 31%) を無色固体として得た。

15 ¹ HNMR (CD₃OD) δ : 0. 95 - 1. 00 (2H, m), 1. 14 - 1. 18 (2H, m), 2. 55 - 2. 59 (1H, m), 3. 84 (3H, s), 6. 92 (1H, br s), 7. 33 - 7. 57 (6H, m), 7. 87 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 66 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 404 [M+H]⁺

実施例 153



20 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フエノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

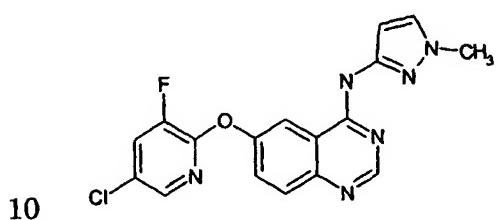
実施例 153 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3- (メトキシメチル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキ

シーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 34 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 95 (1H, br s), 7. 12 - 7. 17 (2H, m), 7. 22 - 7. 5 27 (1H, m), 7. 31 - 7. 34 (1H, m), 7. 53 (1H, br s), 7. 87 (1H, br s), 8. 08 (1H, br s), 8. 72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例154



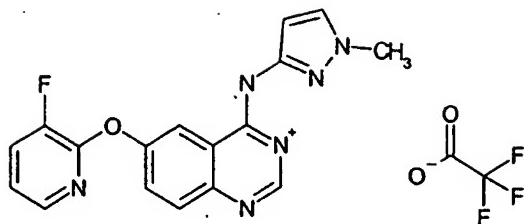
[6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例154の化合物は、2, 5-ジクロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (DMSO-d6) δ : 3. 81 (3H, s), 6. 79 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 81 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 7. 86 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 13 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 33 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 4 Hz), 8. 51 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 70 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 371 [M+H]⁺

実施例155



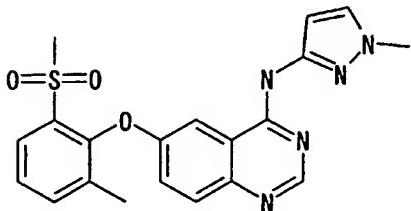
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 155 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-
5 1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを
用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 86 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 09–7. 13 (1H, m), 7. 39 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 54–7. 59 (1H, m), 7. 76 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 3 Hz), 7. 91–7. 92 (1H, m), 8. 10 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 15 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 79 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

15 実施例 156



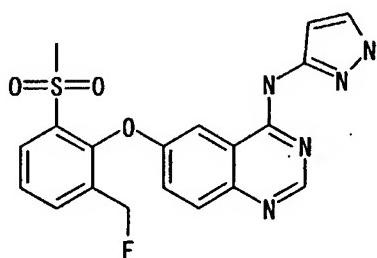
6-[2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 156 の化合物は、2-フルオロー-1-メチル-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-

6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 09 (3H, s), 3. 26 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 88-7. 00 (1H, br), 7. 02-7. 12 (1H, br), 7. 31 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 38 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 46-7. 54 (1H, br), 7. 55 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 82-7. 96 (1H, br), 7. 98 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 00-8. 12 (1H, br)
ESI-MS (m/e) : 409 [M+H]⁺

10 実施例157



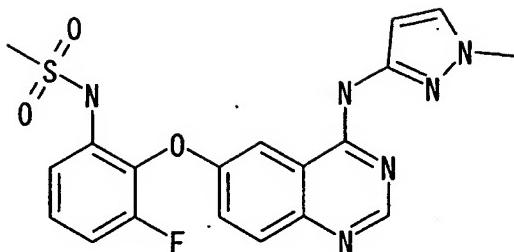
6-[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イルアミン

実施例157の化合物は、2-フルオロー-1-(フルオロメチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 34 (3H, s), 5. 33 (2H, d, J=47 Hz), 7. 60-7. 77 (4H, m), 7. 82-7. 90 (1H, m), 8. 00-8. 04 (1H, m), 8. 16-8. 21 (2H, m), 8. 50 (1H, br)

ESI-MS (m/e) : 414 [M+H]⁺

実施例158



[6-(2-フルオロ-6-(メタンスルホニアミド)フェノキシ)-キナゾリ
ン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 15 8 の化合物は、N-(2, 3-ジフルオロフェニル) メタンスルホニアミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01 - 7.03 (1H, m), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 - 7.60 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.68 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]⁺

15

本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例 1 : グルコキナーゼ活性化作用)

本発明に係る化合物を用いて、グルコキナーゼ活性化能を測定した。

前記式 (I) で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (Diabetes)、第 45 卷、第 1671 頁 - 1677 頁、1996 年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、

リポーターエンザイムであるグルコースー6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコースー6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じる Th i o-NADH の量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

5 このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。アッセイは平底96-well plateを用いて30°Cで行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2 mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol) を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK, 20U/m1G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる (最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1%DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間にになるように加えた。

20 DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、Emax(%)及びEC50(μM)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を表5に示す。

(表5)

本発明化合物のGK活性化能		
化合物番号	Emax(%)	EC50(μM)
実施例 1	1000	0.18
実施例 22	860	0.08
実施例 31	1050	0.09

25 本発明に係る化合物は、上記表5に示したように、Emax及びEC50を指

標として、優れたG K活性化能を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

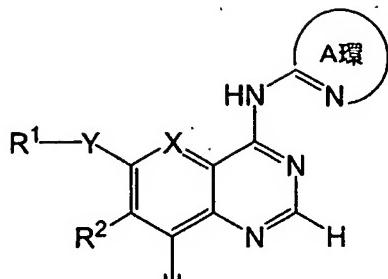
産業上の利用可能性

本発明により、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質が提供される。

- 5 本発明が提供する、式（I）で表される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R¹が以下の(1)乃至(5)の場合には、R¹は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

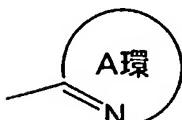
(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい)、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R²は水素原子又はフッ素原子を示し、

20 A環は、式 (II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは有していてもよい）を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 置換基群 α ：低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキソ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはージー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基
- 10

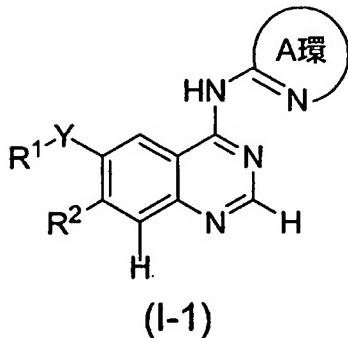
- 15 置換基群 β ：低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基
- 20

- 25 2. R^1 が、以下の(1)、(2)、(3)及び(4)から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

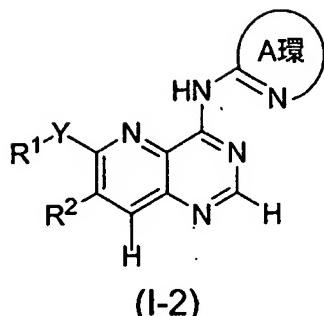
(2) アリール基、

- (3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び
- (4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい）
- 5 3. R^1 が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び
- 10 (2) アリール基
4. A環が、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しく3は有していてもよい、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である請求項3記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 15 5. 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項3又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. 式(I)が式(I-2)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項 3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Yが酸素原子である請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
8. Yが硫黄原子である請求項 6 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 5 9. 式 (I) で表される化合物が、 [6 – (4 H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン、
[6 – (4 – メチル – 4 H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – チアゾール – 2 – イル – アミン、
- 10 [6 – (4 – メチル – 4 H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – ピラジン – 2 – イル – アミン、
(6 – フェノキシキナゾリン – 4 – イル) – ピラジン – 2 – イル – アミン、
[6 – (4 H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – ピラジン – 2 – イル – アミン、
- 15 [6 – (4 – メチル – 4 H – [1, 2, 4] トリアゾール – 3 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン、
(6 – フェノキシ – キナゾリン – 4 – イル) – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン、
- 20 [6 – (2 – フルオロ – フェノキシ) – キナゾリン – 4 – イル] – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン、
[6 – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 2 – イルスルファニル) – キナゾリン – 4 – イル] – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン、

- [6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルーアミン、
5 [6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルー¹⁰アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4,5-b]ピラジン-2-イルーアミン、
ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
15 [6-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルーアミン、
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イ²⁰ル]-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-メチル-ピラジン-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
25 [6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イルーアミン、
(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(2-フルオロー-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イ

- ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イルーアミン、
 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリ
 ジン-2-イルーアミン、
- 5 [6- (2-ヒドロキシ- (1S) -メチルエトキシ-キナゾリン-4-イ
 ル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
 (6-シクロヘンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-
 b] ピリジン-2-イルーアミン、
 [6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
 10 ル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
 ル] -イソキサゾール-3-イルーアミン、
 [6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
 ル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
- 15 [6- (2-フルオロー-1-フルオロメチルエトキシ) -キナゾリン-4-イ
 ル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 2-イルーアミン、
- 20 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾ
 ル-2-イルーアミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イルー
 アミン、
- 25 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イルーアミン、
 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]

- ピリジン-2-イル-アミン、
 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6-(3H-[1, 2, 3]ト
 リアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
 イル]-アミン、
 5 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン
 (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イル-アミン、
 6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-
 b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 10 (6-エチルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
 ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)チ
 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
 4-イル-アミン、
 15 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
 ルスルファニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ
 ン-2-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イ
 20 ル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ
 ン-2-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピラゾール-3-イルス
 ルファニル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 25 6-(1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチル
 ピラジン-2-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ
 ン-2-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-メチルピリジン-2-イル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イ

ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) -6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-
イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルーアミン、
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジ
5 シン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ
ルーアミン、
[6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-ピリド
10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イルーアミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジア
ゾール-5-イルーアミン、
15 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン、
[6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾー
20 ル-5-イルーアミン、
[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン、
[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
25 ル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(3-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d]
ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、

- [6-(3-シアノ-2-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミン、
 [6-(3-アミド-2-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミン、
 6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イルアミン、
 10 6-[(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イルアミン、
 N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イルアミン、
 15 N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イルアミン、
 6-{[6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ニコチノニトリル、
 (4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イルアミン、
 20 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イルアミン、
 (5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イルアミン、
 6-(メチルベンゾエート-2-イル)スルファニル-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルアミン、
 25 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルアミン、
 6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルアミン、
 6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]

- b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
[6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (シクロヘンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
10 [6- (2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
15 [6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
20 [6- (ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
25 [6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルーアミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルーアミン、

- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピ
リジン-2-イル-アミン、
5 [6-(テトラヒドロー-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イ
ル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イ
ル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
10 4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メ
チル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-
3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2,
15 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
20 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]- (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリ
25 ン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]} キナゾリン-
6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、
[6-(ブチルラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-
メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、

- [6-(2,4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
 5 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-フルオロ-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、
 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 15 6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
 20 6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリ
 25 ン-4-イル-アミン、
 6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、

- 6 - [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 5 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- 4H- [1, 2, 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 6 - [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 10 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イルーアミン、
 15 6 - { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イルーアミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
 20 6 - { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
 25 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H)-オン、
 6 - [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、

- [3-フルオロー-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロー-6- (フルオロメチル) フエノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 5 [3-クロロー-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
 10 3-フルオロー-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 1- [3-フルオロー-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イルーアミン、
 15 3-クロロー-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
 6- [2-クロロー-6- (エチルスルホニル) フエノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 20 6- [2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フエノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [2-クロロー-6- (シクロプロピルスルホニル) フエノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 25 6- [2-フルオロー-6- (メチルスルホニル) フエノキシ] -N- 1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イルーアミン、
 6- [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルーアミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ

リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ
 ン-3-イルキナゾリン-4-イルアミン、
 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス
 5 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イルアミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 10 6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、
 6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチルピラゾール-3-
 イル) キナゾリン-4-イルアミン、
 1- [3-メチル-2- ([4- [(1-メチルピラゾール-3-イル) アミ
 15 ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、
 3-メチル-2- ({4- [(1-メチルピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 20 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチルピラゾール-
 3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、
 [6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-
 25 4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イルアミン、

6 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N -
(1 H - ピラゾール - 3 -イル) キナゾリン - 4 -イル - アミン、又は

[6 - (2 - フルオロ - 6 - (メタンスルホニアミド) フェノキシ) - キナゾリ
ン - 4 -イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -イル) - アミン

5 である請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる下記 (i)、(ii) 及び (iii) を含有する医薬組成物。

(i) 請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され
る塩

10 (ii) 以下の (a)～(g) からなる群より選択される少なくとも 1 つ

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビグアナイド

(c) PPARアゴニスト

(d) インスリン

15 (e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ阻害剤

(g) インスリン分泌促進剤

(iii) 薬学的に許容されるキャリヤー

11. 前記 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
れる塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

12. 前記 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
れる塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤。

13. 前記 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
れる塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Cplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 June, 2005 (06.06.05)Date of mailing of the international search report
21 June, 2005 (21.06.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP 2004-501914 A (Astra Zeneca AB.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1</p>	1-13

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-511480 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.04.15, 全文 & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LIMITED) 2002.05.02, 全文 & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (ゼネカ・リミテッド) 1994.12.06, 全文 & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.06.2005

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

榎本 佳子

4C 3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-501914 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.01.22, 全文 & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13